

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA**

**FRANCISCO ALVES BEZERRA NETO**

**RESERVA FUNCIONAL RENAL, MICROALBUMINÚRIA E  
CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL EM PACIENTES COM  
ESCLEROSE SISTÊMICA.**

**CURITIBA  
2003**

**FRANCISCO ALVES BEZERRA NETO**

**RESERVA FUNCIONAL RENAL, MICROALBUMINÚRIA E  
CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL EM PACIENTES COM  
ESCLEROSE SISTÊMICA.**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna – Área Nefrologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

**Orientador: Prof. Dr. José Gastão Rocha de Carvalho.**

**CURITIBA  
2003**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço:

Ao Prof. Dr. José Gastão Rocha de Carvalho pela inestimável orientação desta dissertação, estando sempre disponível para dirimir dúvidas e trazer soluções.

Ao meu amigo e co-orientador Prof. Valderílio Feijó Azevedo, a quem devo o estímulo e idéia iniciais de estudar a reserva renal em pacientes com esclerose sistêmica.

Ao Prof. Dr. Luís Eduardo Coelho Andrade, por ter me dado a oportunidade de aprender a capilaroscopia periungueal.

Ao prof. Dr. Sebastião César Radominski, pela oportunidade de participar do projeto Pronuclear.

A Renato Ishikawa, do Laboratório de Imunopatologia, sem o qual não conseguiria realizar os autoanticorpos.

Aos acadêmicos de Medicina, Guilherme e Janaína, que tanto me auxiliaram na coleta de dados dos pacientes.

A todos os 21 pacientes esclerodérmicos, por confiarem na importância deste estudo no esclarecimento de sua doença.

Por fim, agradeço e dedico esta dissertação a minha esposa Ruth que pacientemente me estimulou, e a minha filha Beatriz.

## RESUMO

A esclerose sistêmica é uma doença que compromete predominantemente a pele, o esôfago, rins, pulmões e coração. Histopatologicamente, caracteriza-se por lesão microvascular generalizada, em graus variáveis, nos órgãos acometidos. Alterações microvasculares podem ser visualizadas na região periungueal por meio da capilaroscopia. Em relação ao acometimento renal a presença de lesões vasculares pode ser observada em pacientes com função aparentemente normal. Métodos como a determinação dos níveis séricos de creatinina e da depuração de creatinina, nem sempre refletem adequadamente a função renal, pois, dentre outros motivos, podem não revelar a capacidade de incremento da taxa de filtração glomerular em situação de sobrecarga e o aumento precoce da permeabilidade glomerular. Esta última pode ser antecipada pelo achado de microalbuminúria, a qual, em algumas doenças como diabetes e hipertensão arterial sistêmica, é considerada marcadora de lesão vascular generalizada. A capacidade de elevar o índice de filtração glomerular a partir de um valor basal após adequado estímulo define a reserva funcional renal. A ausência desta resposta indica, mesmo em pacientes com depuração de creatinina normal, perda de unidades glomerulares funcionais capazes de responder a uma elevação da demanda funcional renal. A importância destes exames no diagnóstico precoce da lesão renal e sua associação com as alterações vasculares visualizadas no leito periungueal não está bem definida na esclerose sistêmica. Para avaliar alterações da função renal e suas possíveis correlações com as alterações do leito periungueal estudou-se a reserva funcional renal, a microalbuminúria, excreção de sódio e a capilaroscopia periungueal em 21 pacientes com esclerose sistêmica sem evidência clínica ou laboratorial de doença renal. Todos os exames, exceto capilaroscopia periungueal, foram avaliadas de forma similar em um grupo controle formado por 14 voluntários normais. A reserva funcional renal, microalbuminúria e excreção de sódio foram avaliadas durante 4 horas de estímulo com solução de aminoácidos a 10%, sem eletrólitos. Este período foi dividido em duas fases de 120 minutos cada (fases 1 e 2). Em urina de 24 horas (fase basal) foram ainda medidas a depuração de creatinina, a microalbuminúria e excreção de sódio (fase basal). A avaliação capilaroscópica abrangeu o número de alças ectasiadas e a densidade vascular (grau de deleção). Neste estudo, os pacientes com esclerose sistêmica apresentaram índice de filtração glomerular basal significativamente menor que controles ( $78,2 \pm 19,5 \text{ ml/min/1,73m}^2$  vs  $103,3 \pm 29,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ,  $p < 0,005$ ). Entretanto, a reserva funcional renal esteve preservada ( $78,2 \pm 19,5 \text{ ml/min/1,73m}^2$  vs  $126 \pm 30,0 \text{ ml/min/1,73m}^2$   $p < 0,001$ ). Em relação a microalbuminúria observou-se, tanto com correção pela creatinina como pelo volume urinários, elevação significativa dos seus níveis durante sobrecarga com aminoácidos. A avaliação capilaroscópica demonstrou que o número de alças ectasiadas correlacionou-se com o índice de filtração glomerular basal ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ), enquanto que menor densidade capilar tendeu a correlacionar-se inversamente. Os resultados sugerem que as alterações capilaroscópicas apresentam correlação com a função renal. A elevação da microalbuminúria durante estímulo com aminoácidos sugere alteração precoce da permeabilidade glomerular. Finalmente, nestes pacientes demonstrou-se que a reserva funcional renal encontra-se preservada.

**Palavras-chave:** Esclerose sistêmica, Reserva funcional renal e Capilaroscopia periungueal.

## ABSTRACT

Systemic sclerosis affects mainly the skin, esophagus, kidney, lungs and heart. Histopathologically, there is generalized microvascular damage, in several degrees, in target organs. Microvascular abnormalities may be visualized in capillary bed of nailfold skin by capillaroscopy. Renal vascular involvement is observed in patients with normal renal function. However, levels of serum creatinine and creatinine clearance sometimes don't reflect adequately the renal function because they fail to reveal the renal capacity to increase the rate glomerular filtration under stimulation or early increase of glomerular permeability. Usually, changes in glomerular permeability may be evidenced by microalbuminuria, which is considered a marker of generalized vascular damage in some disease states such as diabetes mellitus and hypertension. Renal functional reserve is the capacity of the kidney to increase the glomerular filtration rate from a baseline or resting value to a higher one. The absence of this response suggest loss of functioning glomerular units, even in patients with normal creatinine clearance. In systemic sclerosis, the impact of these diagnostics tests in the early detection of renal function abnormalities and the correlation with nailfold microvascular damage, isn't well defined. To evaluate early changes of renal function and their correlation with microvascular changes as visualized in capillary bed, we studied the renal functional reserve, microalbuminuria, sodium excretion and nailfold capillaroscopy in 21 patients with systemic sclerosis without overt renal disease. Renal functional reserve, microalbuminuria and sodium excretion were also evaluated in 14 normal controls. Both, patients and controls collected twenty four hours urine to assess microalbuminuria, creatinine clearance and sodium excretion (basal phase). At the end of 24 hours period both, patients and controls, received an intravenous amino acid infusion during a 4 hours period. During this period, the urinary volume at 120 minutes (phase 1) and 240 minutes (phase 2) were collected to assess again microalbuminuria, creatinine clearance and sodium excretion. In the same day, capillaroscopy reading evaluated the numbers of ectatic loops and deletion score. (This study) These studies demonstrated that baseline glomerular filtration rate levels were lower in systemic sclerosis patients ( $78,2 \pm 19,5$  ml/min/ $1,73m^2$  vs  $103,3 \pm 29,8$  ml/min/ $1,73m^2$  in normals,  $p < 0,005$ ). However, in patients with systemic sclerosis amino acid infusion induced significant changes in glomerular filtration rate from  $78,2 \pm 19,5$  ml/min/ $1,73m^2$  to  $126 \pm 30$  ml/min/ $1,73m^2$  ( $p < 0,001$ ) indicating preserved renal functional reserve. During the amino acid infusion, microalbuminuria levels increased significantly in patients with systemic sclerosis. In the nailfold capillaroscopy, ectatic loops correlated with baseline glomerular filtration rate ( $r = 0,45$  and  $p < 0,05$ ), while deletion score tended to have an inversion correlation. In conclusion, capillaroscopic changes correlates with renal involvement. Increased microalbuminuria during amino acid infusion suggest early abnormalities in glomerular permselectivity. Finally, the most relevant finding in this study is that renal functional reserve is preserved in systemic sclerosis, despite of reduced glomerular filtration rate.

**Keywords:** Systemic sclerosis, Renal functional reserve and Nailfold capillaroscopy.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: FOTO DE CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL COM PADRÃO NORMAL. OBSERVA-SE CAPILARES DE FORMATO HOMOGÊNEO TIPO "GRAMPO DE CABELO". .....19

FIGURA 2: FOTO DE CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL COM PADRÃO SD. OBSERVA-SE PRESENÇA DE ALÇA ECTASIADA JUSTA POSTA A ÁREA DE DELEÇÃO .....20

## LISTAS DE TABELAS E GRÁFICOS

TABELA 1: DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE 21 PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA .....	49
--	----

TABELA 2: PROTOCOLO DE RESERVA RENAL, FASES BASAL E PÓS-ESTIMULAÇÃO DE PACIENTES E CONTROLE .....	51
---	----

TABELA 3: PROTOCOLO DE MICROALBUMINÚRIA FASES BASAL E PÓS-ESTIMULAÇÃO DE PACIENTES E CONTROLES .....	52
--	----

GRÁFICO 1: RETA DE REGRESSÃO SIMPLES PARA AS VARIÁVEIS IFG BASAL E ALÇAS ECTASIADAS .....	53
---	----

GRÁFICO 2: RETA DE REGRESSÃO SIMPLES DAS VARIÁVEIS IFG PÓS ESTIMULAÇÃO E DELEÇÃO .....	54
--	----

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA	Aminoácidos
ES	Esclerose Sistêmica
RFR	Reserva funcional renal
IFG	Índice de filtração glomerular
FEna	Fração de excreção de sódio



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>16</b>
	2.1 CARACTERÍSTICA GERAL (COMUM) DA LESÃO VISCERAL ENCONTRADA NA ESCLEROSE SISTÊMICA .....	16
	2.2 CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL .....	16
	2.2.1 Breve histórico .....	18
	2.2.2 Materiais utilizados na capilaroscopia .....	18
	2.2.3 Padrão Normal .....	19
	2.2.4 Padrão Sd (Esclerodermia) .....	20
	2.2.5 Alterações da fisiologia e da histopatologia dos capilares periungueais na esclerose sistêmica .....	21
	2.2.6 Capilaroscopia periungueal e correlação com a gravidade do envolvimento sistêmico .....	23
	2.3 O ENVOLVIMENTO RENAL NA ESCLEROSE SISTÊMICA .....	24
	2.3.1 Alterações histopatológicas renais observadas na Esclerose Sistêmica .....	24
	2.3.2 As alterações da função renal em pacientes com esclerose sistêmica .....	29
	2.4 RESERVA FUNCIONAL RENAL .....	32
	2.4.1 Conceito básico .....	32
	2.4.2 Avaliação da reserva funcional renal: métodos que aumentam o fluxo plasmático renal e o índice de filtração glomerular .....	33
	2.4.3 Mecanismos envolvidos no funcionamento da reserva funcional renal .....	33
	2.4.4 Papel dos fatores extra e intrarrenais no funcionamento da reserva renal .....	34
	2.4.4.1 Hormônio do crescimento .....	34
	2.4.4.2 Glucagon .....	35
	2.4.4.3 Óxido nítrico e prostaglandinas .....	35
	2.4.4.4 Mecanismo renal intrínseco postulado no funcionamento da reserva renal .....	35
	2.5 MICROALBUMINÚRIA .....	36
	2.5.1 Microalbuminúria como expressão de lesão vascular generalizada .....	37
	2.5.2 Microalbuminúria e as doenças do tecido conjuntivo .....	37
<b>3</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>39</b>
	3.1 PACIENTES .....	39
	3.1.1 Seleção dos pacientes e controles .....	39
	3.2 MÉTODOS .....	40
	3.2.1 Protocolo de avaliação renal .....	40
	3.2.2 Avaliação laboratorial .....	42
	3.2.3 Dosagem de sódio, potássio e cloro séricos .....	42
	3.2.4 Dosagens de creatinina sérica, creatinina urinária e uréia .....	42
	3.2.5 Dosagem da microalbuminúria .....	43
	3.2.6 Autoanticorpos .....	43

3.2.6.1 Pesquisa de Anticorpo Antinuclear (ANA) e Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilo (ANCA).....	43
3.2.6.2 Pesquisa do anticorpo anti topoisomerase-1 (antiScL-70) .....	44
3.2.7 Capilaroscopia periungueal .....	45
<b>4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>47</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>48</b>
5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS .....	48
5.2 AVALIAÇÃO CAPILAROSCÓPICA.....	48
5.3 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL BASAL .....	49
5.3.1 Bioquímica sérica basal .....	49
5.3.2 Índice de filtração glomerular basal .....	50
5.4 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL APÓS ESTÍMULO COM AMINOÁCIDOS.....	50
5.5 ANÁLISE DA MICROALBUMINÚRIA .....	51
5.6 FRAÇÃO DE EXCREÇÃO DE SÓDIO .....	52
5.7 CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL .....	52
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>55</b>
6.1 DADOS DEMOGRÁFICOS .....	56
6.2 AVALIAÇÃO CAPILAROSCÓPICA.....	57
6.3 ÍNDICE DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR .....	60
6.4 MICROALBUMINÚRIA.....	61
6.5 AVALIAÇÃO DA FENa.....	62
6.6 RESERVA FUNCIONAL RENAL .....	62
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>65</b>
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	66
APÊNDICES .....	80
ANEXOS.....	88

## 1 INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica é uma doença de etiologia desconhecida, que acomete, de forma generalizada, pequenas artérias, microvasculatura e tecido conjuntivo. Os achados anátomo-patológicos mais comuns são representados por fibrose e obliteração de vasos na pele, trato gastrointestinal, pulmões, coração e rins. Clinicamente, o aspecto mais característico desta doença é o espessamento da pele. O comprometimento de órgãos internos, em especial, rins, pulmões e coração são os principais determinantes do prognóstico (Le ROY et al., 1988; BRYAN et al., 1996).

RODNAN e BENEDEK (1962) revisaram os aspectos históricos da esclerose sistêmica. Casos de doença de pele compatíveis com esclerodermia podem ser encontrados em relatos bastante antigos de Hipócrates (460-370 B.C), Galeno (131-201 A.D) e Avicena (980-1036 A.D). Entretanto, são descrições inexatas e vagas da doença. Relatos mais sugestivos de esclerodermia podem ser considerados aqueles de Zacutus Lusitanus (1634), Diemerbroeck (1637), Machin (1731) e Vater (1736). A primeira descrição realmente convincente de esclerodermia foi feita pelo médico Carlo Curzio em monografia publicada em Nápoles, 1753. Curzio relatou o caso de uma menina de 17 anos, Patrizia Galiera, que foi por ele atendida no dia 22 de Junho de 1752 no Hospital Real de Nápoles. A jovem relatou excessiva tensão e redução da elasticidade de sua pele, que dificultavam os movimentos dos seus membros. Durante seu exame clínico, Curzio percebeu que a pele era seca e pouco elástica ao toque. A perda de elasticidade era maior em algumas regiões como o pescoço, os antebraços e as pálpebras. Os músculos sob a pele pareciam não comprometidos, o que o levou a concluir que a restrição aos movimentos dos membros resultava da perda de elasticidade na pele. As observações de Curzio foram publicadas na França, em 1755. Textos dermatológicos pioneiros, como o de Willan, também relataram este caso com a denominação de *ichthyosis cornea*. Gintrac analisou os relatos iniciais de Zacutus, Diemerbroeck, Curzio e Fantonetti (1837), reunindo oito casos conhecidos e designando a condição sob o nome de *sclérodemie*. Este termo foi adotado por Horteloup em sua monografia datada de 1865. Após este período, surgiram os primeiros relatos das manifestações sistêmicas desta condição.

Durante muitos anos o termo esclerodermia foi utilizado para designar a condição hoje reconhecidamente sistêmica. Isto se deveu a interpretação incorreta de que a doença restringia-se à pele (RODNAN; BENEDEK,1962).

Diversos relatos de envolvimento de outros órgãos chamaram a atenção para a natureza sistêmica da doença. Uma detalhada descrição das lesões viscerais levou a substituição do termo esclerodermia por esclerose sistêmica progressiva (GOETZ,1945).

O termo esclerodermia expressa, de modo geral, o espessamento cutâneo que pode ser encontrado em formas localizadas da doença (esclerodermia localizada) e em formas com acometimento visceral (esclerodermia generalizada ou esclerose sistêmica) (Le ROY et al., 1988).

Atualmente, a denominação progressiva está em desuso devido a percepção de que a doença nem sempre é progressiva e porque traz consigo um maior impacto emocional (Le ROY et al., 1988).

A Associação Americana de Reumatologia, em 1980, definiu os critérios de classificação da Esclerose Sistêmica com o objetivo de padronizar o diagnóstico (MASI et al., 1980). A presença de espessamento cutâneo proximal às articulações metacarpofalangeanas é considerado o único critério maior, com sensibilidade de 91% e especificidade de 99%. Esclerodactilia, cicatrizes em polpas digitais, perda de gordura das pontas dos dedos e fibrose pulmonar bibasal na radiografia simples de tórax são consideradas critérios menores. A presença de um critério maior e de dois critérios menores apresenta sensibilidade de 97% e especificidade de 98% (MASI et al., 1980).

O fenômeno de Raynaud é um vaso-espasmo reversível de extremidades que pode ser o primeiro sinal de doença do tecido conjuntivo (SPENCER-GREEN,1998). Na esclerose sistêmica, está presente em 95% dos pacientes (TUFAFNELI; WINKELMAN,1961) , no lupus eritematoso sistêmico, em cerca de 40% (DIMANT; GINZLER; SCHLESINGER,1979) e na doença mista do tecido conjuntivo, em 91% (NIMELSTEIN; BRODY; McSHANE,1980). Portanto, embora tenha elevada sensibilidade, perde em especificidade e não foi incluído nos critérios de classificação (MASI et al., 1980).

Dependendo primariamente da extensão do acometimento cutâneo, a esclerose sistêmica pode ser subdividida em duas formas clínicas: a limitada e a difusa. A forma limitada acomete a pele das mãos até antebraços e dos pés até

joelhos, face e pescoço, poupando o tronco. Os pacientes são, em sua maioria, mulheres que apresentam fenômeno de Raynaud por vários anos antes de qualquer manifestação cutânea. O acometimento visceral geralmente é tardio e envolve principalmente o esôfago (dismotilidade esofágica) e pulmões (hipertensão pulmonar). Anticorpos anti-centrômero estão presentes em cerca de 50% destes pacientes. A sobrevida em 12 anos nesta forma é, aproximadamente, 50% (Le ROY et al., 1988).

Na forma difusa o acometimento cutâneo é mais extenso incluindo não só os membros, mas também o tronco. Como na forma limitada, a maioria dos pacientes também é do sexo feminino e o fenômeno de Raynaud é mais intenso e precede, geralmente em poucos meses, o acometimento cutâneo. O envolvimento visceral pode ser precoce, incluindo as articulações (poliartrite), esôfago (dismotilidade esofágica), pulmonar (doença pulmonar intersticial) e cardiorenal (elevação da pressão arterial e anormalidades no exame de urina). Cerca de 30% destes pacientes apresentam anticorpo anti-topoisomerase e a sobrevida em 12 anos está estimada em 15% (Le ROY et al., 1988 ).

Os estudos de incidência em esclerose sistêmica foram, geralmente, baseados em casuísticas hospitalares e não refletem a população em geral. Entretanto, a taxa de incidência de esclerose sistêmica é estimada em 0,6 a 19 novos caso por ano, por milhão de habitantes (MEDSGER,1994).

A prevalência de esclerose sistêmica parece aumentar quando se comparam estudos ao longo dos anos. Entre 1947 e 1952, houve uma prevalência estimada de 4 pacientes por milhão (MEDSGER;MASI,1971) e,em outro estudo, entre 1977 e 1980 a prevalência estimada foi de 126 pacientes por milhão (STEEN; MEDSGER, 1990). Na Islândia, a prevalência estimada é de 3,8 casos por milhão (GEIRSSON et al.,1994).

A incidência e prevalência de esclerose sistêmica aumentam com a progressão da idade, com pico entre 45 e 65 anos (MEDSGER;MASI,1971). A incidência da doença em mulheres é maior do que em homens, numa razão de 3 para 1 (STEEN;CONTE;MEDSGER,1988). Nos Estados Unidos a incidência em negros é levemente maior ou igual a dos brancos, com predomínio de doença mais grave em negros (MEDSGER; MASI,1971; MARICQ et al.,1989). Em crianças, a esclerose sistêmica é considerada rara (MEDSGER;MASI,1971).

Vale ressaltar que a maioria dos estudos epidemiológicos em esclerose sistêmica envolve populações da Europa e Estados Unidos, predominantemente brancas, e são falhos na detecção de casos de doença leve, especialmente da forma limitada e de doença inicial (MEDSGER,1994).

Os achados patológicos que caracterizam a esclerose sistêmica e que são observados , com variados graus, em todos os órgãos alvos afetados, são a fibrose e a oclusão microvascular (CAMPBELL;Le ROY, 1975). Os vasos acometidos na esclerose sistêmica são, geralmente, pequenas artérias de 150 a 500µm de diâmetro. Nestas artérias, é encontrado alargamento concêntrico da camada íntima com proliferação e edema de células endoteliais. No entanto, a lâmina elástica normalmente está preservada e a camada média geralmente está atrofica. A camada adventícia apresenta caracteristicamente fibrose que freqüentemente oblitera capilares e vasos linfáticos periarteriais (CAMPBELL; LeROY,1975). Artérias menores entre 50 a 150µm de diâmetro e arteríolas podem sofrer esclerose da íntima, alterações fibrinóides e necrose, particulamente no rim (CAMPBELL; LeROY,1975). Os estudos apontam que a lesão e a disfunção da célula endotelial levam à perda da vascularização e isquemia crônica dos órgãos afetados na esclerose sistêmica (LeROY,1996).

A lesão vascular associada a esclerose sistêmica pode ser estudada fisiologicamente e morfologicamente, *in vivo* (LeROY.,1996).Estudos que utilizaram xenônio radioativo mostraram uma redução do fluxo sanguíneo para capilares da pele de pacientes com esclerose sistêmica (LeROY; DOWNEY; CANNON,1971). Outros autores também demonstraram dramática redução de volume microvascular e vasoespasma exagerado em pacientes com esclerose sistêmica. Recentemente utilizando-se a técnica de ultrassonografia *doppler*, demonstrou-se que o volume microcirculatório na esclerose sistêmica limitada foi 15 vezes menor quando comparado a controles. Além disso, a velocidade de fluxo foi 10 vezes menor (LeROY, 1996). Um estudo demonstrou, ao medir o fluxo sanguíneo no seio coronário antes e depois de vasodilatação induzida por dipiridamol, que a reserva vascular coronariana pode estar intensamente comprometida. Este comprometimento não é decorrente de lesão vascular coronariana epicárdica, baixa pressão da aorta ou resistência aumentada da coronária, mas devido, mais provavelmente, a lesão vascular de pequenos vasos encontrada na esclerose sistêmica (KAHAN et al.,1985).

Adicionalmente, a capilaroscopia periungueal permite a visualização e o estudo funcional *in vivo* de capilares. Utilizando-se desta técnica, MARICQ et al. (1980) descreveram alterações morfológicas nos vasos do leito periungueal, bastante específicas para pacientes com esclerose sistêmica.

Todavia, estudos que correlacionam as alterações visíveis na capilaroscopia periungueal com a extensão do envolvimento sistêmico são controversos, pois alguns demonstraram a existência da correlação enquanto outros não. (MARICQ; SPENCER-GREEN; LeROY, 1976; LOVY; MacCARTER; STEIGERWALD, 1985; JOYAL et al., 1992).

O comprometimento renal na esclerose sistêmica continua sendo uma das mais preocupantes complicações desta doença. Manifesta-se habitualmente por hipertensão maligna acelerada, também chamada crise renal esclerodérmica, e ou perda da função renal sem hipertensão arterial sistêmica associada (RODNAN; SCHREINER; BLACK, 1957). Aproximadamente 10 a 20 % dos pacientes com esclerose sistêmica desenvolvem crise renal esclerodérmica (STEEN et al., 1984). O acometimento renal aproxima-se de 80% em estudos de autópsias de pacientes com esclerose sistêmica (D'ANGELO et al., 1969).

Embora a introdução de inibidores da enzima conversora da angiotensina como tratamento da crise renal esclerodérmica tenha determinado, em parte, um melhor prognóstico para esta grave complicação (ZAWADA et al., 1981), torna-se fundamental detectar precocemente o comprometimento renal em pacientes com esclerose sistêmica.

Na prática médica, dois exames complementares são utilizados para avaliação renal: a biópsia renal, a qual é um método invasivo que não pode ser rotineiramente repetido e técnicas de depuração renal tradicionais, as quais fornecem uma estimativa da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal. A depuração de creatinina e os níveis séricos de creatinina são os dois testes mais utilizados rotineiramente para avaliar a função renal. Na esclerose sistêmica quando estes testes tornam-se alterados muitas vezes já ocorreu intensa lesão na vasculatura renal (RIVOLTA et al., 1996).

Atualmente, a microalbuminúria é estabelecida como um marcador confiável de lesão vascular renal subclínica; e, em algumas doenças, pode refletir uma lesão vascular generalizada (VIBERTI et al., 1982; DECKERT et al., 1989). A microalbuminúria representa um aumento da excreção renal de albumina acima de

uma faixa normal (20 a 200 $\mu$ g/min, equivalente a 30 a 300mg/24h) referente a indivíduos sadios (VIBERTI et al., 1982).

Por outro lado, sabemos que o depuração de creatinina sofre influência significativa da ingestão oral de proteínas da dieta, idade, sexo e massa muscular (JONES; LEE; SWAMINATHAN, 1987; ANDERSON; BRENNER, 1986). Estudos de BOSCH et al. (1983), demonstraram que pessoas normais que consomem menor quantidade de proteína na dieta tendem a ter menor depuração de creatinina quando comparadas aquelas que têm maior ingestão protéica. Portanto, embora seja o mais útil parâmetro não invasivo de avaliação da função renal, a taxa de filtração glomerular estimada através da depuração de creatinina pode não refletir o verdadeiro estado funcional renal (BOSCH et al., 1983).

As observações de BOSCH et al. (1983) permitiram o desenvolvimento do conceito de reserva funcional renal que significa a capacidade do rim em aumentar a taxa de filtração glomerular a partir de um valor basal. Esta variação é obtida através do estímulo renal com aminoácidos, seja por via oral (proteína) ou parenteral, (aminoácidos) e reflete o incremento funcional de unidades glomerulares que até então não estavam atuando (BOSCH et al., 1983).

Alguns estudos suportam a idéia de que a esclerose sistêmica apresenta um comprometimento microvascular generalizado e que, as anormalidades capilares visíveis na capilaroscopia periungueal refletem o envolvimento sistêmico (CAMPBELL; LeROY, 1975; MARICQ; SPENCER-GREEN; LeROY, 1976). Até onde sabemos, na literatura médica, apenas um estudo avaliou a reserva funcional renal, entretanto não abordou em conjunto as alterações microvasculares periungueais ou mesmo a microalbuminúria.

O presente estudo se propôs a analisar a reserva funcional renal, a natriurese e a microalbuminúria e suas correlações com as alterações vasculares detectadas na capilaroscopia periungueal em pacientes com esclerose sistêmica sem doença renal clínica e laboratorialmente identificada através de exames de rotina.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 COMPROMETIMENTOS VISCERAL NA ESCLEROSE SISTÊMICA

Na esclerose sistêmica, dois processos caracterizam os achados patológicos: a fibrose e a oclusão microvascular. Estes achados são observados em todos os órgãos afetados em um grau variável de intensidade (FLEISCHMAJER, 1977).

Nos órgãos afetados observa-se extenso acúmulo de matriz extracelular representado principalmente por colágeno de tipo I e tipo III (UITTO; BAUER; EISEN, 1979). Este achado é característico de esclerose sistêmica e, quando presente na pele, resulta em espessamento. Outros componentes da matriz extracelular também são encontrados excessivamente nos órgãos afetados, especialmente a fibronectina e glicosaminoglicano (RODNAN; LIPINSKI; LUKSICK, 1979).

A fibrose na pele ocorre na derme reticular com diminuição da espessura da derme papilar (ROUMM, 1984).

No trato gastrointestinal, o esôfago é o órgão mais freqüentemente afetado e a fibrose ocorre na lâmina própria, submucosa e na camada muscular (SJÖGREN, 1994).

Pulmões e coração são também afetados por fibrose. No pulmão, o processo inflamatório que gera a fibrose provavelmente ocorre dentro do espaço alveolar e se expande para o interstício levando ao acúmulo de matriz extracelular e, por fim, fibrose (KINSELLA et al., 1989). No coração, o pericárdio e o miocárdio podem sofrer o processo de fibrose (CLEMENTS; FURST, 1994).

A microangiopatia é outro achado proeminente na esclerose sistêmica (NORTON; NARDO, 1970). GOETZ (1945) descreveu de forma minuciosa e elegante o quadro clínico e a evolução da doença, até o óbito, numa paciente com esclerose sistêmica. Além disso, relatou de forma competente os achados anatômicos e histopatológicos obtidos por autópsia, deste caso. Na ocasião observou fibrose variável em praticamente todos os órgãos estudados: pele, músculo, coração, pulmões e rins. Quando descreveu os achados dos vasos sangüíneos, Goetz deixou claro que as pequenas artérias de todas a vísceras

examinadas foram afetadas por um achado dominante que é o espessamento da camada íntima. A microscopia capilar *in vivo*, deste caso, revelou diminuição do número de capilares e irregularidades no formato das alças sendo que, algumas alças, pareciam estar extremamente dilatadas e outras menores que o normal. A histopatologia destes vasos revelou oclusão da luz devido a intensa proliferação da camada íntima e associada, a camada elástica interna apresentava fragmentação (GOETZ , 1945). A partir deste relato o autor propôs o termo esclerose sistêmica progressiva em substituição ao termo esclerodermia já que este último exprimia apenas um sinal (espessamento cutâneo) de uma doença que tem, na verdade, comprometimento sistêmico.

Estudos subseqüentes (CAMPBELL; Le ROY, 1975) confirmaram que a lesão vascular na esclerose sistêmica ocorre predominantemente na micro-circulação. A lesão proliferativa da camada íntima parece ser a mais precoce evidência histopatológica de doença em pacientes que apresentam fenômeno de Raynaud e que evoluirão com o desenvolvimento de esclerose sistêmica (ZWEIFLER; TRINKHAUS, 1986).

O acometimento microvascular difuso na esclerose sistêmica leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo e isquemia nos órgãos afetados. Redução do fluxo sanguíneo e do volume de pulso em extremidades são encontrados na esclerose sistêmica (KAHALEH, 1990). Na circulação pulmonar, diminuição do fluxo sanguíneo após exposição ao frio também foi descrita (FURST et al.,1981). No leito coronariano, anormalidades de perfusão estudadas através de tálio foram demonstradas em pacientes com esclerose sistêmica (forma difusa) exposta ao frio (KAHAN et al.,1986).

Aparentemente, pacientes com esclerose sistêmica apresentam uma maior sensibilidade a alterações de volume circulatório: leve hipovolemia pode deflagrar crise renal esclerodérmica e leve hipervolemia pode causar edema pulmonar (KAHALEH, 1990). Essa vulnerabilidade sugere uma reserva vascular limitada, como já foi demonstrado em estudo de reserva vascular coronariana (KAHAN et al., 1985).

## 2.2 CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL

A observação dos capilares pode ser realizada em alguns locais tais como a conjuntiva ocular, a mucosa oral e certas regiões da pele. Entretanto, devido a

facilidade de execução em relação aos outros locais, o leito periungueal é o mais utilizado (LANDAU; DAVIS,1960). A capilaroscopia periungueal é um método antigo, descrito inicialmente em 1663, por Johan Christophorus Kolhaus (GILJE; O'LEARY; BALDES,1953). É definido como a observação direta da rede capilar do leito periungueal , ao longo da cutícula.

### 2.2.1 Breve Histórico

Historicamente, Müller, em 1912, iniciou o estudo da correlação de capilaroscopia periungueal e certas doenças. Já em 1916, Müller e Weiss descreveram a técnica de documentação fotográfica da capilaroscopia (ANDRADE, 1990). Os trabalhos iniciais em esclerose sistêmica tinham como objetivo a caracterização de um padrão peculiar de alterações capilaroscópicas nesta patologia. MARICQ, SPENCER-GREEN e LeROY (1976) foram os pioneiros no estudo da correlação entre o padrão capilaroscópico da esclerose sistêmica e o acometimento visceral.

Embora a capilaroscopia periungueal tenha sido estudada em diversas patologias, tais como, psoríase, Sjögren, lupus e artrite reumatóide, atualmente ela é uma ferramenta de valor diagnóstico para algumas doenças do tecido conjuntivo como a esclerose sistêmica , dermatomiosite e doença mista do tecido conjuntivo (BHUSHAN, et al., 2000; TEKTONIDOU et al.,1999 ; MCGILL; GOW, 1986; GILJE; O'LEARY; BALDES, 1953; DURYEE; WRIGHT, 1933; BROWN, 1925)

### 2.2.2 Materiais Utilizados Na Capilaroscopia

A capilaroscopia periungueal é realizada com um instrumento de aumento, uma fonte de luz e um meio oleoso.

O instrumento de aumento mais adequado para a visualização de capilares periungueais é um estereomicroscópio com aumento entre 10 e 20 vezes (MARICQ,1973; LEE et al.,1983).

Para iluminação, utiliza-se uma fonte luminosa com ângulo de inclinação de feixes de cerca de 45 graus.

O meio oleoso é colocado sobre a superfície da pele (cutícula), com a finalidade de recobrir as saliências e reentrâncias da mesma, tornando a superfície

regular. Com isso os raios luminosos se refletem de maneira ordenada, conferindo transparência a pele (GILJE; O'LEARY; BALDES, 1953).

Essa técnica fornece uma imagem indireta dos capilares, pois o que se vê é a coluna de hemácias em fluxo pela alça capilar (MARICQ; MAIZE, 1980).

### 2.2.3 Padrão Normal

O aspecto usual observado na borda da pele da região periungueal é o de uma fileira de capilares dispostos horizontalmente na fileira distal. A formação é homogênea e regular e com orientação perpendicular a borda ungueal. Não se observam lacunas, ou seja, áreas sem capilares. O formato de cada alça individual assemelha-se a de um grampo de cabelo (ANDRADE et al., 1990). Mais proximalmente, os capilares tornam-se perpendiculares a superfície da pele, aparecendo como pontos vermelhos. Ainda em situação mais proximal na pele do dorso da falange distal observa-se o plexo venoso subpapilar, o qual é visualizado em extensão variável, sendo mais visível em indivíduos de pele clara. Apenas os dados observados nos capilares da fileira distal são utilizados na capilaroscopia periungueal (ANDRADE et al., 1990).

FIGURA 1- PADRÃO NORMAL EM CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL

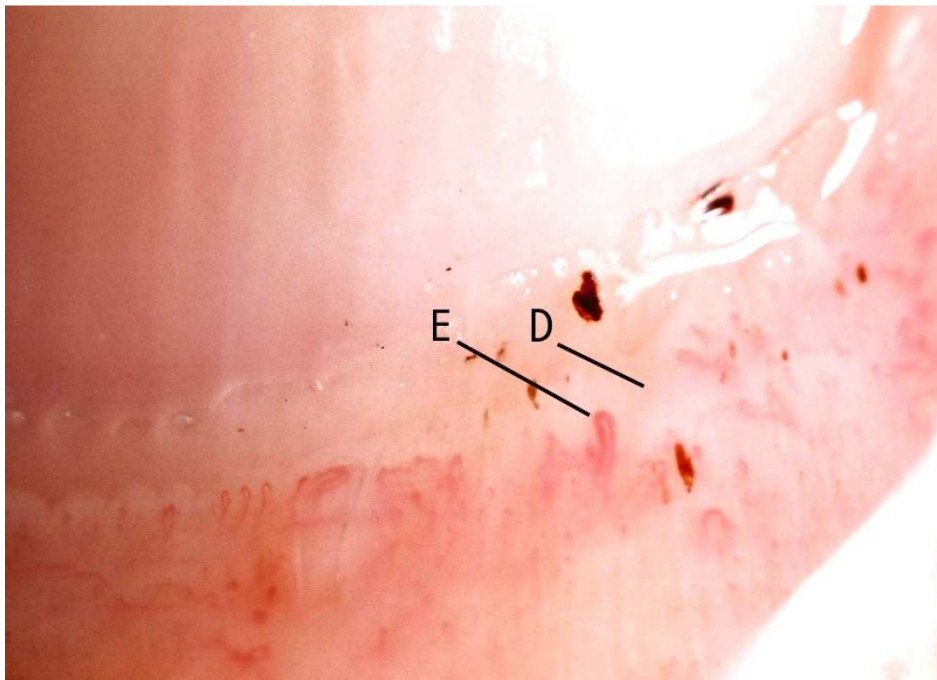


#### 2.2.4 Padrão Sd (Esclerodermia)

O termo padrão SD foi inicialmente utilizado por MARICQ et al.(1980), para designar o conjunto de alterações encontradas nos capilares periungueais de pacientes com esclerose sistêmica. Essas alterações também podem ser visualizadas em pacientes com dermatomiosite e doença mista do tecido conjuntivo (MARICQ et al.,1980).

O padrão SD caracteriza-se pela distorção acentuada do padrão panorâmico normal, com a ocorrência de áreas avasculares (desvascularização) e dilatação de alças capilares (ectasias) (MARICQ et al.,1980).

FIGURA 2- PRESENÇA DE PADRÃO SD EM CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL



D – Desvascularização; E – Ectasia.

A desvascularização apresenta-se como uma diminuição do número de alças capilares por milímetro, com formação de áreas avasculares de dimensão variável. A dilatação capilar é definida por aumento de 4 vezes ou mais no calibre normal das alças.

A sensibilidade da capillaroscopia periungueal para esclerose sistêmica varia de acordo com estudos da literatura de 83% a 97% e a sua especificidade varia de

89% a 98% (MARICQ; LeROY,1973; MARICQ et al.,1980; MARICQ et al.,1983; VAYSSAIRAT et al.,1981; CARPANTIER et al.,1983; HOUTMAN,1986).

Em um estudo de metanálise onde foram analisados a frequência, as taxas e os fatores que predizem a transição do fenômeno de Raynaud para doenças sistêmicas, foi demonstrado que a alteração do tipo padrão SD em pacientes com Raynaud apresentou um valor preditivo positivo de 47% e valor preditivo negativo de 93%. Esse estudo analisou ainda a presença de fator antinuclear, alterações cutâneas, função pulmonar anormal, dismotilidade esofágica e úlceras digitais. Entretanto, nenhum destes fatores foi melhor preditor da transição do fenômeno de Raynaud para doença sistêmica que a capilaroscopia periungueal. Dentre os 639 pacientes com Raynaud avaliados, 81 desenvolveram alguma doença sistêmica sendo que em 65% foi esclerose sistêmica (SPENCER-GREEN, 1998).

#### 2.2.5 Alterações da fisiologia e da histopatologia dos capilares periungueais na esclerose sistêmica

MARICQ, DOWNEY e LeROY (1976), compararam pacientes com esclerose sistêmica a indivíduos normais durante exposição ao frio e observaram parada do fluxo em capilares de todos os pacientes, um achado que não foi observado em controles.

Em pessoas saudáveis a velocidade de fluxo sangüíneo em capilares peiungueais varia de 0,1 a 1,6 mm por segundo. Em pacientes com fenômeno de Raynaud primário (não associado a doença sistêmica), a velocidade está diminuída quando são expostos ao frio e comparados às pessoas normais. Entretanto, a 35 graus Celsius, os pacientes com fenômeno de Raynaud primário voltam a apresentar os mesmos valores de velocidade de pessoas normais. Já em pacientes com esclerose sistêmica, a velocidade de fluxo é consideravelmente menor em todas as temperaturas quando comparados a indivíduos normais (CARPENTIER; MARICQ, 1990).

Diversos trabalhos descreveram a histopatologia da esclerose sistêmica, relatando dilatação e/ou desvascularização de capilares na pele de diversas regiões do corpo (NORTON; NARDO, 1970; SCHNITZLER et al.,1980).

SCHNITZLER et al., 1980 estudaram material de biópsia periungueal em pacientes com doença difusa do tecido conjuntivo, e descreveram capilares dilatados com espessamento da membrana basal.

THOMPSON et al. (1984) realizaram biópsia de leito periungueal em 9 pacientes com esclerose sistêmica e compararam com 9 controles. Nesse estudo demonstrou-se a presença de capilares ectasiados com edema endotelial, afinamento da membrana basal e raro infiltrado inflamatório. A densidade capilar em pacientes com esclerose sistêmica foi significativamente menor quando comparado aos controles ( $13,3 \pm 2,4$  capilares/mm contra  $40,3 \pm 3,8$  capilares /mm em pacientes normais,  $p < 0,001$ ). Verificaram, também, que a menor densidade capilar visível na capilaroscopia periungueal é observada nos achados de biópsia. Embora o estudo seja com uma pequena amostra, o autor sugeriu que pacientes com menor densidade capilar têm doença mais severa.

BIERBRAUER et al. (1998) realizaram biópsias de capilares com alterações do tipo padrão SD em pacientes com esclerose sistêmica, guiadas pela capilaroscopia periungueal. Os autores estudaram as alterações ultraestruturais e observaram como principal achado a presença de alargamento e fissuras na membrana basal de capilares ectasiados. O mecanismo envolvido na origem destas alterações não é completamente conhecido. Entretanto, sabe-se que células endoteliais que sofrem agressão de origem isquêmica tendem a produzir novas camadas de membrana basal (VRACKO; BENDITT, 1972). Além disso, estudos com fluoresceína de sódio demonstraram que há um significativo extravasamento deste produto nos capilares periungueais, em pacientes com esclerose sistêmica (FRANZECK et al., 1983; BOLLINGER; JÄGER; SIEGENTHALER, 1986). É provável que a base estrutural para esse fenômeno seja as fissuras da membrana basal capilar e que isso leve a uma maior permeabilidade capilar. Na capilaroscopia periungueal isto é representado pela presença de micro hemorragias ao longo do leito periungueal (BIERBRAUER et al., 1998).

Os estudos citados confirmam a importância das alterações morfológicas visíveis na capilaroscopia periungueal já que as mesmas apresentam substrato histopatológico e ultraestrutural correspondente.

### 2.2.6 Capilaroscopia periungueal e correlação com a gravidade do envolvimento sistêmico

A iniciativa de correlacionar as alterações capilaroscópicas com o envolvimento orgânico sistêmico baseia-se no fato de que a microangiopatia visível na capilaroscopia possa ser a expressão de um processo sistêmico peculiar.

A primeira tentativa de se estabelecer uma correlação entre os achados capilaroscópicos e as alterações clínicas na esclerose sistêmica iniciou-se com o estudo de MARICQ, SPENCER-GREEN e LeROY (1976). Nesse estudo, os autores utilizaram um método qualitativo de mensuração das alterações capilaroscópicas, o que trouxe grande subjetividade à avaliação. Além disso, analisaram pacientes com esclerose sistêmica como um grupo único, fenômeno de Raynaud e dermatomiosite. Embora sujeito a críticas, os resultados do estudo sugerem que o maior número de órgãos envolvidos correlaciona-se com alterações capilaroscópicas mais severas.

CHEN et al.(1984) conduziram um estudo onde foram observadas associações entre anticorpos antinucleares, padrão capilaroscópico e achados clínicos em pacientes com esclerose sistêmica. Os pacientes com esclerose sistêmica que apresentavam padrão capilaroscópico com maior predomínio de áreas de deleção foram os que tiveram mais envolvimento de órgãos alvos, em especial os rins ( $p < 0,01$ ), músculos ( $p < 0,05$ ) e pele ( $p < 0,001$ ). Embora não tenha alcançado significância estatística, os pacientes com anticorpo anticentrômero tiveram padrão capilaroscópico com predomínio de alças ectasiadas e menor grau de áreas avasculares. Além disso, tiveram menor envolvimento de outros órgãos. Este estudo sugere que pacientes com anticorpo anticentrômero e padrão capilaroscópico com predomínio de alças ectasiadas têm doença mais leve.

LOVY, MacCARTER e STEIGERWALD (1985) também estudaram a relação entre as anormalidades da capilaroscopia periungueal e o envolvimento sistêmico na esclerose sistêmica. Nesse estudo, não foi encontrada correlação entre o envolvimento sistêmico e alterações capilaroscópicas.

Entretanto, JOYAL et al.(1990) conduziram um estudo em uma amostra com 112 pacientes, constituída por: esclerose sistêmica (45 pacientes) , pacientes com no mínimo dois critérios menores para esclerose sistêmica (17 pacientes) e pacientes com fenômeno de Raynaud, com no mínimo um critério menor para esclerose sistêmica (50 pacientes). Os pacientes foram analisados como um único



grupo onde foi correlacionada a intensidade de acometimento sistêmico com as alterações semiquantitativas na capilaroscopia periungueal. A análise dos resultados demonstrou que pacientes com mais graves anormalidades na capilaroscopia periungueal tinham maior acometimento sistêmico.

Os estudos que tentam correlacionar as alterações capilaroscópicas com o envolvimento visceral na esclerose sistêmica são controversos. De modo geral, incluem na análise, como grupo único, pacientes com doenças do espectro da esclerose sistêmica como a dermatomiosite e síndrome de Raynaud . Além disso, no caso do acometimento renal, em algumas situações utilizam apenas a depuração de creatinina, e em outras, a proteinúria maior que 2 gramas/24horas como expressão de acometimento renal (CHEN et al.,1984). Outro ponto importante é que não se define, nos estudos, quais alterações capilaroscópicas são mais graves, se o número de alças ectasiadas ou o grau de deleção.

## 2.3 O ENVOLVIMENTO RENAL NA ESCLEROSE SISTÊMICA

### 2.3.1 Alterações histopatológicas renais observadas na Esclerose Sistêmica

O envolvimento renal na Esclerose Sistêmica foi descrito pela primeira vez em 1863, por Auspitz (RODNAN; BENEDEK, 1962).

Naquela ocasião, Auspitz descreveu os achados de um paciente que desenvolvera espessamento e perda da elasticidade da pele, iniciados há 2 anos. Cerca de um ano antes, o paciente descrito apresentara exame de urina normal. No final de 1862, o paciente passou a apresentar proteinúria, e logo a seguir, evoluiu com cefaléia, redução da acuidade visual, convulsões e por fim, o óbito. A descrição macroscópica do rim realizada por Auspitz refere-se a um rim pequeno e de superfície irregular, com áreas amareladas do tamanho de grãos de cânhamo espalhadas pelo parênquima renal. Auspitz não conferiu à lesão renal associação com a doença cutânea (RODNAN; BENEDEK, 1962).

Somente em 1952, MOORE e SHEEHAN (1952) relacionaram diretamente a esclerose sistêmica com o desenvolvimento de insuficiência renal, através da descrição de três casos de pacientes com esclerose sistêmica que faleceram de insuficiência renal. Um dos pacientes apresentava-se normotenso durante toda a sua evolução, até o óbito. MOORE e SHEEHAN (1952) descreveram as alterações

histopatológicas renais encontradas nestes pacientes e as atribuíram à esclerose sistêmica. As lesões descritas são representadas pela microscopia ótica como edema mucóide de camada íntima de artérias interlobulares com conseqüente redução da luz e depósitos fibrinóides nas porções distais destes vasos. Estes mesmos achados são vistos nas arteríolas aferentes e ocasionalmente nos glomérulos.

Os achados descritos por MOORE e SHEEHAN (1952) foram constantemente reiterados pelas descrições anatomopatológicas realizadas por outros autores, e uma das mais importantes descrições foi aquela realizada por RODNAN, SCHREINER e BLACK (1957).

RODNAN, SCHREINER e BLACK (1957) revisaram 9 casos de esclerose sistêmica com comprometimento renal e descreveram os achados clínicos e anatomopatológicos renais de 6 pacientes. Todos os pacientes revisados faleceram em decorrência de insuficiência renal, 7 dos quais em uremia. As alterações descritas foram encontradas em todos os pacientes em grau variável de intensidade e consistiram de espessamento da camada íntima de pequenas artérias interlobulares e arteríolas, necrose fibrinóide da parede de arteríolas aferentes e glomérulos e infartos corticais.

Neste período, discutia-se ativamente se a lesão histológica encontrada nos pacientes com esclerose sistêmica era resultante da hipertensão por si ou se a hipertensão era um desfecho resultante de uma agressão renal própria da esclerose sistêmica no rim.

Estudos subseqüentes, como o realizado por PARDO et al. (1966) em pacientes sem evidência de lesão renal ou hipertensão associada, levaram a melhores esclarecimentos.

PARDO et al. (1966) descreveram os achados da microscopia ótica e eletrônica de 6 pacientes com esclerose sistêmica, 4 dos quais sem evidência de lesão renal quando avaliados pelos níveis de uréia, depuração de creatinina e proteinúria. Os outros dois pacientes apresentavam hipertensão arterial sistêmica, um deles com redução da depuração de creatinina, elevação da uréia e proteinúria. Cortes microscópicos obtidos em 6 pacientes sem evidência de doença renal clínica ou laboratorial foram disponíveis, e as arteríolas aferentes em três casos exibiram hialinização focal de subendotélio e em dois destes casos havia espessamento da camada íntima das artérias interlobulares. Na microscopia eletrônica todos os

pacientes apresentavam, no glomérulo, edema variável e perda focal de podócitos. A célula epitelial apresentava-se de grande volume com proeminência do complexo de Golgi e do retículo endoplasmático rugoso. A zona mesangial parecia espessada na maioria das amostras. A visualização através da microscopia eletrônica de vasos foi possível em 3 dos pacientes submetidos a biópsia e artérias e arteríolas apresentavam-se normais. Entretanto, chamou a atenção a presença de depósitos granulares arteriolares em todos os pacientes, que correspondem à hialinose. As lesões descritas nos pacientes com esclerose sistêmica foram consideradas indistinguíveis daquelas descritas em rins de pacientes com hipertensão essencial não maligna, mas demonstrou-se que poderiam ocorrer na ausência de hipertensão (PARDO et al., 1966).

VIDT, ROBERTSON e DEODHAR (1971), descreveram os achados pela microscopia óptica, eletrônica e imuno-histoquímica de tecido renal em cinco pacientes com esclerose sistêmica. Três dos pacientes apresentaram hipertensão arterial e algum tipo de envolvimento renal manifestada através de anormalidade de exames de rotina (urinálise, redução da depuração de creatinina e ou proteinúria). Os achados relatados são bastante parecidos com os descritos por PARDO et al. (1966), prevalecendo a hiperplasia e depósito de material mucóide na íntima das artérias intralobulares. Essas alterações histopatológicas foram presentes mesmo em pacientes que não apresentavam hipertensão arterial sistêmica. Alteração fibrinóide da porção distal de artérias intralobulares e arteríolas aferentes foi relatada, mas ocorreu em menor frequência. Depósitos de imunoglobulina G na parede dos pequenos vasos e glomérulos foram encontrados em 3 dos pacientes (VIDT; ROBERTSON; DEODHAR, 1971).

Os estudos de PARDO et al. (1966) e VIDT, ROBERTSON e DEODHAR (1971) não esclareceram a relação causal entre a lesão renal de pacientes com Esclerose Sistêmica e o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica e falência rapidamente progressiva da função renal. Ambos os trabalhos mostraram que mesmo pacientes que não apresentam hipertensão podem apresentar lesão renal na avaliação histopatológica. Vale ressaltar que estes trabalhos são séries de casos de centros especializados sujeitos a diversos vícios.

Estudos com o objetivo primário de determinar as alterações histopatológicas do rim em pacientes com esclerose sistêmica, sem evidência clínica ou laboratorial de lesão renal e normotensos, tiveram início na década de 70. Como pioneiros,

SABANDO SUAREZ et al. (1975) estudaram 18 pacientes normotensos com esclerose sistêmica, sem evidência clínica ou laboratorial de lesão renal. Todos os pacientes foram submetidos a biópsia renal a qual foi estudada através da microscopia ótica . Dezesete amostras de tecido renal foram disponíveis para análise e destas, duas foram consideradas normais. Todas as outras amostras demonstraram algum tipo de alteração: nas artérias, a esclerose da camada íntima e a redução da luz do vaso foram os achados mais freqüentes. Nas arteríolas, a hialinização e a hiperplasia parietal predominaram como achados histológicos. Glomérulos também se apresentaram afetados, com espessamento mesangial, espessamento da membrana basal e esclerose de glomérulos, que foram os achados mais freqüentes. No estudo de SABANDO SUAREZ et al. (1975) não foram especificados quais os critérios de inclusão ou exclusão do estudo, não houve relato dos níveis séricos de creatinina, uréia e de pressão arterial dos pacientes, nem obtida a depuração de creatinina. Este estudo, embora metodologicamente frágil, indicou que mesmo pacientes com esclerose sistêmica aparentemente sem comprometimento renal apresentam, na histologia, lesões vasculares renais importantes.

DON LAPENAS et al.(1978) realizaram biópsia renal em dezesseis pacientes com esclerose sistêmica, e as analisaram por microscopia ótica e imunohistoquímica, e compararam seus achados com um grupo controle de pacientes hipertensos. Todos os pacientes com esclerose sistêmica, exceto um, apresentavam hipertensão arterial sistêmica, elevação do nível sérico de creatinina e proteinúria. Os achados da microscopia ótica revelaram lesões vasculares proeminentes em arteríolas arqueadas e artérias interlobulares caracterizados por espessamento mucóide da camada íntima estreitando a luz do vaso, redução da camada média e, em alguns pacientes, fibrose da camada adventícia. Oclusão trombótica e alterações fibrinóides estavam presentes em muitos pacientes. Os glomérulos apresentavam lesões isquêmicas típicas como o colapso de alças capilares, espessamento da membrana basal glomerular e esclerose variável. O único paciente sem lesão renal aparente apresentou, na biópsia, espessamento focal da íntima e duplicação da lâmina elástica interna. As artérias do grupo de pacientes hipertensos demonstraram variável grau de espessamento da camada íntima, em decorrência da fibrose concêntrica, ou menos freqüentemente,

proliferação intimal fibromucínosa. Fibrose da camada adventícia não foi identificada nos pacientes hipertensos.

Em relação ao estudo com imunofluorescência dessas biópsias, ambos os grupos de pacientes demonstraram padrão de distribuição de depósitos de proteínas similar, sendo as camadas íntima e média as mais afetadas. Entretanto, o tipo de proteínas, bem como, as suas quantidades, diferiram (DON LAPENAS et al., 1978). Todos os pacientes com esclerose sistêmica, exceto aquele sem lesão renal clínica e laboratorialmente detectável, apresentaram depósito vascular de IgM. Menos comumente, depósitos de IgG e IgA acompanhavam a IgM. Depósito vascular de C1q foi presente em todos os dezesseis pacientes usualmente com C3 e/ou C4. A combinação de depósito de imunoglobulina e complemento esteve presente em todos os pacientes. Nos pacientes com hipertensão arterial, depósitos vasculares de imunoglobulina e complemento foram inconstantes. Em pelo menos seis pacientes de um total de doze não foi encontrado imunoglobulina ou complemento. Em apenas três pacientes foram encontrados depósitos de complemento e, nos outros três pacientes, havia depósitos de complemento e de imunoglobulina.

Estudos da morfometria da vascularização renal também trouxeram contribuições para o melhor entendimento da lesão renal. TROSTLE et al.(1988) estudaram, através de autópsia, 35 pacientes com esclerose sistêmica. Utilizando a técnica de morfometria de vasos os autores encontraram anormalidades mais comumente nas pequenas artérias arqueadas e artérias interlobulares. As anormalidades mais freqüentes foram a proliferação da camada íntima com conseqüente estreitamento e obliteração da luz dos vasos. Estes achados foram comuns tanto em pacientes que tiveram crise renal como naqueles que não havia evidências de acometimento renal. Nos pacientes com a forma limitada, embora apresentassem as mesmas lesões, estas eram de menor intensidade.

Outros autores (KOVALCHIK et al., 1978; YOUNG;MARK, 1978) observaram anormalidades nos vasos renais de pacientes com esclerose sistêmica sem evidência clínica ou laboratorial de doença renal

Em sumário, as observações realizadas nos estudos descritos sugerem que a lesão renal nos pacientes com esclerose sistêmica não é resultante da hipertensão arterial por si só. Além disso, pode ocorrer precocemente, precedendo as alterações de exames de rotina.

### 2.3.2 As alterações da função renal em pacientes com esclerose sistêmica

Embora os estudos se concentrassem na descrição dos achados histopatológicos e imunopatológicos da lesão renal na esclerose sistêmica, a sua relação com o desenvolvimento de insuficiência renal progressiva permanecia obscura. SOKOLOFF (1952) sugeriu que o fenômeno de Raynaud ocorria nos rins de pacientes com esclerose sistêmica. CANNON et al. (1974), sustentaram a mesma idéia de SOKOLOFF (1952) e afirmaram que o resultado final do fenômeno de Raynaud em rins de pacientes com esclerose sistêmica era o estreitamento do diâmetro da luz arteriolar, levando à redução do fluxo renal em resposta ao estímulo de frio. FLEISCHMAJER (1975), observou que níveis de substrato de renina bem como a própria renina apresentavam-se aumentados em pacientes com esclerose sistêmica.

KOVALCHIK et al.(1978) estudaram 9 pacientes com esclerose sistêmica sem evidência clínica ou laboratorial de lesão renal e normotensos. Este grupo de pacientes foi submetido à biópsia renal, medida da atividade da renina plasmática e teste de estímulo ao frio. A média de depuração de creatinina foi  $88\text{ml} \pm 3\text{ml/min/1,73m}^2$  e a média de creatinina foi  $0,9 \pm 0,06\text{mg/dl}$ . Todos os pacientes apresentavam fenômeno de Raynaud. Entre os nove pacientes, seis apresentavam, na histopatologia, espessamento da camada íntima das arteríolas. Destes, três tinham esclerose hialina da íntima e dois, degeneração fibrinóide. A imunofluorescência não revelou qualquer padrão consistente de depósito de imunoglobulinas ou complemento. Os estudos de microscopia eletrônica revelaram expansão mesangial e redução da espessura da membrana basal glomerular, em 8 dos 9 pacientes. Os pacientes que apresentavam aumento da atividade da renina plasmática (quatro pacientes) foram aqueles que demonstraram lesão vascular detectado na biópsia renal. Dos quatro pacientes com atividade de renina plasmática normal, dois não tinham lesão renal detectável na biópsia. Em relação ao teste de resposta da atividade de renina plasmática induzida pelo frio, os pacientes controles, assim como, os pacientes com esclerose sistêmica sem lesão vascular ou com lesões vasculares mínimas na biópsia, não tiveram aumento substancial da atividade de renina plasmática. Ao contrário, os pacientes com lesões vasculares mais proeminentes tiveram um aumento substancial da atividade de renina

plasmática. A média de valores foi  $5,5 \pm 5,68$  ng/ml, comparada ao grupo controle, de  $0,25 \pm 0,16$  ng/ml ( $p < 0,05$ ). Os pacientes deste estudo foram seguidos por cerca de 16 meses e nenhum dos pacientes desenvolveu crise renal esclerodérmica neste período.

O estudo de KOVALCHIK et al. (1978) corroborou os achados de outros autores e demonstrou que pacientes com esclerose sistêmica sem lesão renal clinicamente detectável ou hipertensão arterial sistêmica podem apresentar lesão renal característica na biópsia de tecido renal. Além disso, acrescentou à teoria de SOKOLOFF (1952) e CANNON et al. (1974) um substrato prático para a ocorrência de fenômeno de Raynaud renal já que todos os 4 pacientes que tiveram elevação da atividade de renina plasmática induzida pelo frio foram os que tinham mais proeminente lesão vascular renal. Entretanto, não permitiu detectar, de forma concreta, fatores prognósticos para o desenvolvimento de crise renal esclerodérmica.

Alterações precoces da função renal de pacientes com esclerose sistêmica foram estudadas também através de excreção de sódio urinário durante a infusão de solução salina isotônica.

D'ÂNGELO et al. (1981) estudaram oito pacientes com esclerose sistêmica, normotensos e normorreninêmicos e sem evidência clínica ou laboratorial de lesão renal. Os pacientes foram comparados a controles saudáveis. Todos os pacientes foram submetidos a uma dieta com 150 meq de NaCl, e, após um jejum de cerca de 10h, os pacientes recebiam uma injeção de deoxicorticosterona e, então, era ofertada água a uma taxa de 20 ml por kg. Quando a osmolalidade urinária atingia cerca de 70 mOsm/kg solução salina isotônica no volume de 2000 ml era infundida por 150 minutos e cinco períodos de depuração eram obtidos em conjunto a dosagem de sódio urinário. Antes e depois da infusão de solução salina eram obtidas as depurações urinárias de inulina e para-aminohipurato. Neste estudo, o débito urinário, a fração de excreção de sódio e a depuração de água livre foram significativamente reduzidos em pacientes com esclerose sistêmica. A depuração renal de inulina permaneceu acima de 90 ml/minuto em todos os pacientes. Entretanto, a depuração renal de para-aminohipurato foi normal em 3 pacientes e abaixo de 350 ml/minuto em outros 5. Todos os pacientes foram seguidos por 2 anos e, neste período, 4 deles desenvolveram hipertensão arterial sistêmica sem elevação da atividade de renina plasmática. A inadequada resposta natriurética em resposta a

um estímulo com sobrecarga de sal observada, neste estudo, pode ser resultante da exagerada reabsorção de sódio pelo túbulo renal proximal. Este mecanismo pode, em fases iniciais, inibir a liberação da renina, o que justificaria a baixa atividade renal deste fator neste grupo de pacientes. Contudo, dois dados devem ser comentados neste estudo: não houve correlação entre a depuração de para-aminohipurato e a excreção de sódio renal, sugerindo que os parâmetros hemodinâmicos não influenciaram a redução da natriurese. Além disso, não foi realizado biópsia renal a qual poderia demonstrar a situação dos vasos renais destes pacientes.

Em estudo prospectivo realizado por CLEMENTS et al. (1994), com seguimento médio de 16 meses, os pacientes com esclerose sistêmica apresentaram uma redução significativa do índice de filtração glomerular estimado pela depuração de creatinina. Além disso, observou-se um aumento na atividade da renina plasmática durante o seguimento dos pacientes. A taxa de sobrevida avaliada neste estudo foi menor nos pacientes que após estímulo com furosemida não apresentaram elevação da atividade da renina plasmática. Vale ressaltar que em pessoas normais após estímulo com furosemida (indução da depleção de sal) ocorre elevação da atividade de renina plasmática. A ausência desta resposta pode significar a perda de reatividade vascular e refletir um estado de lesão vascular na esclerose sistêmica.

O acometimento renal pela esclerose sistêmica também foi estudado através de ultrassonografia com *doppler* colorido (RIVOLTA et al., 1996). Este método de imagem permite avaliar, de forma sensível, mas inespecífica, o fluxo sanguíneo em cada rim (RIVOLTA et al., 1996; NISHIJIMA, 2001).

Em estudo conduzido por RIVOLTA et al. (1996) foi observado que o índice de resistência vascular em pacientes com esclerose sistêmica sem evidência clínica ou laboratorial de acometimento renal é maior que em pacientes normais. Este aumento é maior após as artérias interlobulares o que correlaciona com dados histopatológicos prévios (as lesões histológicas são mais comuns em artéria de pequeno calibre). Além disso, o índice de resistência vascular correlacionou com o tempo de duração da doença. Não foi detectada qualquer correlação entre o índice de resistência e a depuração de creatinina.

STEEN et al. (1984), entre 1972 e 1982, acompanharam 596 pacientes com esclerose sistêmica e, destes, 60 desenvolveram crise renal esclerodérmica. Neste estudo, os pacientes que desenvolveram o evento foram principalmente aqueles



com esclerose sistêmica difusa, com diagnóstico nos primeiros quatro anos. Além disso, a presença de anemia, derrame pericárdico e insuficiência cardíaca foram sinais de alerta para o desenvolvimento de crise renal esclerodérmica. O índice de filtração glomerular estimado pela depuração de creatinina não foi um fator capaz de prever o desenvolvimento de crise renal esclerodérmica.

Em conclusão, fica mais evidente que a agressão a vasculatura renal (visualizada na biópsia) precede e se associa a algumas das alterações renais, dentre elas a resposta ao estímulo natriurético e a atividade de renina plasmática.

## 2.4 RESERVA FUNCIONAL RENAL

### 2.4.1 Conceito básico

Em 1983, BOSCH et al. (1983) demonstraram que uma carga via oral de proteínas poderia ser usada para estimular o índice de filtração glomerular acima do seu estado basal, revelando dessa forma a capacidade de filtração e a reserva renal. A manutenção ou a redução, absoluta ou relativa, no índice de filtração glomerular após carga protéica indica ausência de reserva renal, que pode ser equivalente a um estado de filtração em que os néfrons (unidades glomerulares) disponíveis estão funcionando em sua capacidade máxima (BOSCH et al., 1986). Contrariamente, o aumento do índice de filtração glomerular renal, com demonstração de reserva renal, constitui um teste para avaliar a hipótese de hiperfiltração e seu potencial papel deletério na progressão da doença renal, especialmente a esclerose glomerular (BRENNER; MEYER; HOSTETTER, 1982).

A resposta usual observada na hemodinâmica renal após uma sobrecarga protéica caracteriza-se por aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal. A pressão arterial média não se modifica. Portanto, o aumento observado no fluxo sanguíneo renal deve ser resultante da redução da resistência vascular renal. A elevação da taxa de filtração glomerular ocorre proporcionalmente a elevação do fluxo plasmático renal. É provável que a redução da resistência vascular renal seja uma consequência da vasodilatação arteriolar aferente e eferente. Portanto, os pacientes que exibem reserva funcional renal apresentam resposta vasodilatadora à sobrecarga de proteínas (BOSCH et al., 1986).

#### 2.4.2 Avaliação da reserva funcional renal: métodos que aumentam o fluxo plasmático renal e o índice de filtração glomerular

Algumas manobras podem aumentar o índice de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal, entre elas: a ingestão protéica via oral, infusão de aminoácidos, infusão de glucagon e a infusão de dopamina.

Ingestão protéica via oral foi usada por BOSCH et al.(1983). Com a administração de 70 a 80 gramas de proteína via oral sob a forma de carne de gado cozida, num período de 30 minutos, foram obtidos, nessa situação, valores máximos do índice de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal após 1 a 2 horas.

Infusões de aminoácidos também podem ser utilizadas. A taxa de administração varia de 1 a 8mg/kg por minuto, e a duração da administração, entre 45 minutos e 180 minutos. Os valores máximos do índice de filtração glomerular e fluxo plasmático renal foram observados entre 15 e 180 minutos após a infusão. A tendência atual entre os pesquisadores é de utilizar misturas de aminoácidos, embora aminoácidos isolados (alanina, arginina e glicina) já tenham sido utilizados (ALMEIDA et al, 1999).

Desde o trabalho de LEVY e STARR (1972), sabemos que a infusão de glucagon na dose mínima de 4ng/kg/min aumenta o fluxo plasmático renal e o índice de filtração glomerular. Além disso, a infusão de dopamina aumenta o fluxo plasmático renal e, em menor proporção, o índice de filtração glomerular. A infusão concomitante de dopamina e aminoácidos acarreta efeitos aditivos nas alterações hemodinâmicas renais (TER WEE et al.,1986).

A determinação prática da reserva funcional renal pode ser alcançada por qualquer um dos estímulos mencionados. A depuração de creatinina ou da inulina ou da polifrutosamina e do paraaminohipurato é aferida antes, durante e após o estímulo. A ingestão hídrica, durante um dos estímulos, é útil para manter um bom débito urinário de forma a minimizar os erros relacionados ao incompleto esvaziamento vesical (AMIEL et al., 1992).

#### 2.4.3 Mecanismos envolvidos no funcionamento da reserva funcional renal

A ingestão aguda ou infusão de aminoácidos causa aumento do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular (BERGSTROM; AHLBERG;

ALVESTRAND, 1985). Isso não ocorre durante a ingestão de alimentos ricos em carboidratos ou gorduras, sugerindo que componentes da própria proteína causam essa resposta renal (WOODS, 1995). Como a administração de aminoácidos via oral ou por infusão endovenosa mimetizam os efeitos da dieta rica em proteínas, é aceito que o componente aminoácido é o responsável pela vasodilatação renal e hiperfiltração (GRAF et al., 1983; LEE; SUMMERRILL, 1982; WOODS et al., 1986).

Vários diferentes mecanismos têm sido postulados como importantes na mediação da resposta renal à carga de aminoácidos ou proteínas. Entre eles são considerados, fatores hormonais circulantes extrarrenais e intrarrenais e fatores renais intrínsecos que envolvem principalmente o transporte tubular e a retroalimentação túbulo glomerular.

#### 2.4.4 Papel dos fatores extra e intrarrenais no funcionamento da reserva renal

##### 2.4.4.1 Hormônio do crescimento

KNOFF et al. (1965) demonstraram que há um aumento rápido e transitório na secreção do hormônio do crescimento após uma carga de aminoácidos. Além disso, a administração de hormônio do crescimento aumenta o fluxo plasmático renal e o fator de crescimento insulina *simile* tipo 1.

Entretanto, HIRSCHBERG et al. (1989), comprovaram que esse aumento no índice de filtração glomerular é tardio e mediado pelo aumento da liberação de fator de crescimento insulina *simile* tipo 1. A infusão de fator de crescimento insulina *simile* tipo 1 em ratos mostrou aumento do índice de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal. Esse efeito era bloqueado pela administração de indometacina .

Outras evidências sugerem que o papel do hormônio do crescimento e seu mediador (fator de crescimento insulina *simile* tipo 1) não é de fundamental importância no funcionamento da reserva renal. Já foi demonstrado que ocorre aumento do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular após estímulo com aminoácidos sem concomitante elevação do hormônio do crescimento e, mesmo em pacientes com deficiência deste hormônio (RUILOPE et al., 1989).

#### 2.4.4.2 Glucagon

A participação do glucagon na reserva renal baseia-se em quatro evidências: I) a administração de aminoácidos estimula a liberação de glucagon pelo pâncreas; II) o glucagon exógeno mimetiza o efeito hemodinâmico renal dos aminoácidos; III) o bloqueio da liberação endógena de glucagon pela somatostatina evita o aumento do fluxo plasmático renal e do índice de filtração glomerular induzida pelos aminoácidos; IV) a infusão de aminoácidos não aumenta fluxo plasmático renal e do índice de filtração glomerular em pacientes pancreatectomizados (FRIEDLANDER et al., 1990; PREMEN et al., 1990).

Ainda não se sabe o mecanismo pelo qual o glucagon exerce seus efeitos. Alguns estudos sugerem um efeito direto na vasculatura renal (OKAMURA; MIYAZAKI; TODA, 1986). Entretanto, é possível que o hormônio aja de forma indireta, como sugerido por PREMEN, HALL e SMITH (1985).

Por outro lado, alguns investigadores refutam a idéia de que o glucagon tenha um papel fundamental no funcionamento da reserva renal. BERGSTROM, AHLBERG e ALVESTRAND (1985) demonstraram que após a ingestão protéica a taxa de filtração glomerular aumentou antes mesmo da elevação plasmática do glucagon. Em pelo menos dois estudos utilizando ingesta protéica, houve elevação da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal sem correspondente elevação do glucagon (BROUHARD et al., 1987; De SANTO et al., 1992). Assim não parece que o glucagon seja um mediador primário requerido no funcionamento da reserva renal.

#### 2.4.4.3 Óxido nítrico e prostaglandinas

Menor controvérsia existe no papel de substâncias que agem localmente (fatores intrarrenais). Duas dessas substâncias tem sido mais extensamente estudadas, o óxido nítrico e prostaglandinas. Alguns estudos têm demonstrado que inibidores da síntese de prostaglandinas inibem o aumento da taxa de filtração glomerular depois de refeição protéica, tanto em humanos como cobaias de laboratório (VANRENTERGHEM et al., 1988).

Estudos com o óxido nítrico demonstraram que o bloqueio deste mediador previne ou abrande a resposta renal normal à dieta rica em proteínas em cães e ratos (De NICOLA; BLANTZ; GABBAI, 1992; KING, 1995).

Ambos, prostaglandinas e óxido nítrico aparentemente apresentam papel fundamental no mecanismo intrarrenal envolvido no funcionamento da reserva funcional renal.

#### 2.4.4.4 Mecanismo renal intrínseco postulado no funcionamento da reserva renal

Atualmente dois mecanismos, o transporte tubular e a retroalimentação túbulo-glomerular, são expressos como os mais importantes mediadores da vasodilatação e hiperfiltração estimuladas pela sobrecarga de aminoácidos. Nesta situação, um aumento nos níveis séricos de aminoácidos resultaria num aumento na carga filtrada de aminoácidos em um dado nível de taxa de filtração glomerular. Isso necessitaria de um aumento da reabsorção tubular de aminoácidos. Já que, aminoácidos e sódio, são co-transportados no túbulo proximal, a reabsorção proximal de cloreto de sódio também se elevaria, resultando numa diminuição do cloreto de sódio no túbulo distal e mácula densa. Pelo mecanismo de retroalimentação túbulo glomerular isso induziria a um sinal que leva a uma vasodilatação arteriolar aferente e correspondente aumento do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular (NAVAR; BELL; BURKE, 1982; CLARIS-APPIANI et al., 1988).

Embora ocorram controvérsias a respeito do grau de influência dos diversos fatores envolvidos no funcionamento da reserva funcional renal, o mecanismo exposto acima é o mais aceito. Acredita-se que a participação dos diversos fatores, especialmente os extrínsecos, seja secundária e que o papel primordial seja exercido pelos aminoácidos.

## 2.5 MICROALBUMINÚRIA

### 2.5.1 Microalbuminúria como expressão de lesão vascular generalizada

VIBERTI et al. (1982), usando um método de radioimunoensaio, mostraram que um aumento da taxa de excreção de albumina podia predizer o início de nefropatia em pacientes com diabetes do tipo insulino-dependente, mesmo com a proteína urinária total dentro dos limites da normalidade. Os autores chamaram de microalbuminúria a medida do aumento da excreção urinária de albumina na presença de proteína urinária total normal. Do ponto de vista laboratorial, microalbuminúria é definida como a excreção de albumina entre 30 e 300mg/24h.

A detecção precoce do aumento da excreção urinária de albumina (microalbuminúria) reflete lesão glomerular incipiente e, em pacientes com hipertensão arterial sistêmica e diabetes do tipo 1, a sua presença representa um pior prognóstico (KANNEL; STAMPFER; CASTELLI, 1984; BORCH-JOHNSEN; KREINER, 1987).

Em pacientes diabéticos a microalbuminúria não só indica lesão glomerular incipiente e pior prognóstico como também se associa a lesão vascular generalizada. Essa conclusão é baseada em estudos da taxa de permeabilidade (escape) transcáilar de albumina e fibrinogênio, a qual encontra-se elevada em até 50% em pacientes com microalbuminúria (FELDT-RASMUSSEN, 1986). Além disso, o fator von Willebrand, um marcador de disfunção endotelial, está aumentado em pacientes diabéticos com microalbuminúria e normal em pacientes sem microalbuminúria (JENSEN, 1989). Outros estudos utilizando marcadores endoteliais como a enzima conversora de angiotensina e ativador do plasminogênio tecidual encontraram resultados semelhantes (PORTA et al., 1981; TOOP et al., 1986; FELDT-RASMUSSEN et al., 1987; JENSEN et al., 1989).

### 2.5.2 Microalbuminúria e as doenças do tecido conjuntivo

O estudo da microalbuminúria como marcador de lesão glomerular incipiente em pacientes com doenças do tecido conjuntivo iniciou-se no lúpus eritematoso sistêmico e, depois, seguiram-se estudos em artrite reumatóide e em esclerose sistêmica.

Estudo pioneiro em doenças do tecido conjuntivo, como o de YAMADA et al.(1980) revelou que pacientes com LES apresentavam quociente albumina/creatinina urinária significativamente maior que os controles. Estudos subseqüentes (TERAI et al.,1987; COTTIERO; MADAIIO; LEVEY,1995), concluíram que no LES a microalbuminúria é um útil marcador de lesão glomerular, correlacionando-se inversamente com o índice de filtração glomerular.

ALMEIDA et al. (1999) estudaram, em pacientes lúpicos sem evidência clínico laboratorial de lesão renal, a correlação entre a microalbuminúria e a lesão histológica renal subjacente. Nesse estudo, os autores observaram que pacientes lúpicos com microalbuminúria tinham menor nível de sérico de C3 quando comparados a pacientes lúpicos sem microalbuminúria. Entretanto, a presença de microalbuminúria não foi capaz de determinar a presença ou não de lesão histológica renal mais grave pela microscopia ótica ou imunofluorescência.

Em artrite reumatóide a microalbuminúria foi estudada por SESSO et al. (1991), em estudo transversal. Nesse estudo, dentre 42 pacientes estudados, apenas dois apresentavam microalbuminúria (5%).

Por outro lado, PEDERSEN et al. (1995) encontraram uma prevalência maior de microalbuminúria em pacientes com artrite reumatóide (27,7%). Além disso, a razão albumina/creatinina foi significativamente maior que em controles saudáveis, e se correlacionou com a proteína C reativa e com a duração da doença.

DAWNAY et al. (1992) estudaram 28 pacientes com esclerose sistêmica, quatro dos quais apresentaram microalbuminúria. Após um seguimento de cerca de 1 ano, 3 pacientes desenvolveram microalbuminúria. Vale ressaltar que os autores não utilizaram técnica de coleta de 24h da urina para retirar as amostras para a microalbuminúria, além disso, não forneceram dados acerca da taxa de filtração glomerular durante o período do estudo e compararam seus resultados a um grupo controle composto por pacientes com fenômeno de Raynaud primário e várias doenças de pele, entre elas, a psoríase e alguns carcinomas.

A despeito de hoje contarmos com informações preciosas a respeito das técnicas de capilaroscopia periungueal e de avaliação renal, percebe-se que ainda necessitamos ampliar este conhecimento no âmbito da esclerose sistêmica. Além disso, a relação entre a lesão microvascular observada na capilaroscopia periungueal e a extensão do envolvimento renal permanece pouco esclarecida. Em vista do exposto, podemos ampliar o conhecimento da lesão microvascular na

esclerose sistêmica através do estudo da reserva funcional renal e microalbuminúria, e suas relações com as alterações da capilaroscopia periungueal.

### **3 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1 PACIENTES**

##### **3.1.1 Seleção dos pacientes e controles**

Foram selecionados, no período compreendido entre novembro do ano 2000 até julho de 2001, 21 pacientes com diagnóstico de esclerose sistêmica. Todos os pacientes preenchiam os critérios de classificação para esclerose sistêmica (anexo 1) propostos pela Associação Americana de Reumatologia (ARA). A seleção dos pacientes ocorreu a partir do ambulatório de Esclerose Sistêmica e Capilaroscopia Periungueal do Hospital de Clínicas UFPR.

Como controles foram utilizados 14 voluntários normais, candidatos a doadores renais, do ambulatório de transplante renal do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Todos os indivíduos selecionados foram orientados quanto ao protocolo do estudo e assinaram consentimento livre e esclarecido (anexo 2), conforme as normas do comitê de ética local.

Os critérios de aprovação no estudo abrangiam pacientes com diagnóstico de esclerose sistêmica que não apresentassem doença renal detectável através da história clínica e exame físico e que tivessem creatinina menor que 1,2mg/dl, urinálise normal e idade entre 18 anos e 60 anos.

Foram excluídos do estudo pacientes com esclerose sistêmica que apresentassem hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, infecções, outras doenças do colágeno, uso de d-penicilamina e história de crise renal esclerodérmica prévia.

Quanto ao uso de medicamentos apenas as pacientes 5, 6, 7 e 13 não estavam em uso de vasodilatadores, sendo estes a nifedipina e o diltiazem. Quanto ao uso de corticóide faziam uso as pacientes 1, 2, 8, 10, 13 e 22. As pacientes 1, 2, 4 e 10 estavam em uso de ciclofosfamida na forma de pulsos mensais ou via oral.



Os pacientes selecionados foram submetidos a um protocolo de avaliação clínico e laboratorial (anexo 3) e a capilaroscopia periungueal. O modelo (anexo 4) de avaliação capilaroscópica foi baseado na descrição de ANDRADE et al. (1990). Os controles foram submetidos ao mesmo protocolo de avaliação renal dos pacientes com esclerose sistêmica. Entretanto, não foram submetidos à realização de capilaroscopia periungueal e autoanticorpos.

### 3.2 MÉTODOS

A avaliação do envolvimento pulmonar foi realizada através de tomografia computadorizada de alta resolução (presença ou não de infiltrado intersticial) e testes de função pulmonar (redução da capacidade vital forçada < 80% do valor predito). Além disso, o envolvimento esofágico foi avaliado pela seriografia esôfago gástrica duodenal e pela presença da queixa de disfagia.

#### 3.2.1 Protocolo de avaliação renal

A avaliação da função renal foi realizada após uma semana de dieta pobre em sal e consistia na realização de 3 fases.

##### Fase basal

O paciente trazia ao hospital de Clínicas urina coletada por 24 horas. Desta amostra era calculada a depuração de creatinina endógena e separada alíquota de 10 ml para a dosagem de creatinina urinária, eletrólitos e microalbuminúria. Além disso, os pacientes eram submetidos a venopunção periférica para coleta de amostra de sangue para realização de hemograma, dosagem sérica de creatinina, uréia, eletrólitos séricos, glicemia e autoanticorpos.

##### Fases 1 e 2

Realizada no dia da entrega da urina de 24 horas. Consistia na realização de sobrecarga de aminoácidos por via endovenosa durante 240 minutos, após período de 30 minutos de repouso. Cada uma das fases durava 120 minutos.

Logo antes da sobrecarga de aminoácidos o paciente foi pesado e medido a altura. A seguir o paciente esvaziava a bexiga e, então, era colocado em leito hospitalar em posição de decúbito dorsal com cabeceira a 45 graus. Foi cateterizada veia periférica com cateter venoso percutâneo número 20 ou 24 e instalado soro

glicosado a 5% 6gt/min para manter acesso venoso. Logo após o repouso, iniciava-se a infusão venosa, por 240 minutos (4horas), de solução a 0,5%, estéril, apirogênica, contendo uma mistura de aminoácidos essenciais e não essenciais (Aminoplasma L<sup>®</sup> -B.Braun S.A).

A solução era administrada sob bomba de infusão com velocidade de 125ml/h. Durante todo o período de infusão o paciente ingeria água destilada no volume igual às micções. Ao final dos primeiros 60 minutos de infusão coletava-se nova amostra de sangue para dosagem de eletrólitos séricos, creatinina e uréia. Ao final de 120 minutos (fase 1) o paciente era solicitado a esvaziar todo o conteúdo vesical e, então, quantificava-se o volume urinário dessa fase com separação de uma alíquota (10 ml) para dosagem de eletrólitos urinários, creatinina urinária e microalbuminúria. Estas operações eram repetidas ao final de 180 e 240 minutos, quando então era finalizada a infusão de aminoácidos. A depuração de creatinina foi calculada para cada paciente na amostra de 24h (basal), e também na amostra coletada em 120 (fase 1) e 240 minutos (fase 2).

O valor médio da depuração de creatinina na fase 1 e fase 2, foi considerado o índice de filtração glomerular pós estimulação. A fórmula utilizada no cálculo da depuração de creatinina foi  $(U_c \times V)/P_c$ , em que  $U_c$  é a dosagem de creatinina urinária e  $P_c$  a dosagem de creatinina sérica e  $V$  volume urinário por minuto. Os resultados, após correção pela superfície corporal, foram expressos em ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Para o cálculo da fração de excreção de sódio (FENa) foi utilizada a fórmula  $FENa = NaU/NaS$  dividido por  $CrU/CrS$ , onde  $NaU$  é a concentração de sódio urinário e  $NaS$  concentração de sódio sérico, e  $CrU$  é a concentração de creatinina urinária e  $CrS$  é a concentração de creatinina sérica, o valor final multiplicado por 100.

Para a microalbuminúria por minuto ( $\mu g/min$ ) utilizamos a fórmula  $\mu g/ml \times Vu(ml)/t$ , onde  $\mu g/ml$  é microalbuminúria por ml,  $Vu$  volume urinário e  $t$  tempo em minutos.

Para microalbuminúria por miligrama de creatinina ( $\mu g/mgCr$ ) utilizamos a fórmula  $\mu g/mgCr = \mu g/min$  dividido por  $CrU/min$ , onde esta última é a creatinina urinária por minuto.

Tanto a FENa como a microalbuminúria foram calculadas para cada uma das fases.

Reserva funcional renal foi definida como a diferença entre o valor máximo do índice de filtração glomerular obtido após a sobrecarga protéica e o valor do índice de filtração glomerular basal.

### 3.2.2 Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial foi realizada no Laboratório Central do Hospital de Clínicas empregando-se as técnicas de rotina.

### 3.2.3 Dosagem de sódio, potássio e cloro séricos

As determinações foram realizadas através do método de fotometria de emissão de chama (Instrumentation Laboratory S.p.A modelo 943) neste método a amostra é diluída em solução de cloreto de cézio 1,5 mmol/l, passa através de um atomizador e depois é colocada em contato com uma chama. Os elétrons dos íons presentes na solução, submetidos a ação da chama, absorvem o calor e passam a um nível de energia mais elevado. Quando os elétrons voltam a um nível de energia menor, há emissão de luz, que é captada pelo sistema óptico específico. A quantidade de luz emitida é proporcional a concentração de sódio e potássio na amostra. Para a dosagem de cloro, foi utilizado o método colorimétrico que emprega o tiocianato de mercúrio II. Os íons tiocianato são removidos do tiocianato de mercúrio II pelo cloro. O tiocianato livre combina-se com íons  $\text{Fe}^{+3}$  para formar o tiocianato de ferro, um complexo vermelho, que é medido em espectrofotômetro e cuja a coloração é proporcional a concentração de cloro na amostra.

### 3.2.4 Dosagens de creatinina sérica, creatinina urinária e uréia

As dosagens da creatinina sérica e urinária foram realizadas através do método de Jaffé que se baseia na detecção de um complexo colorido resultante da combinação da creatinina com ácido pícrico, em um meio alcalino, medido no espectrofotômetro (analisador automático Cobas Mira, Hoffmann- La Roche & Co. Software 873 G). A coloração é proporcional a concentração de creatinina na amostra e os resultados são expressos em miligramas por decilitro (no soro). A

amostra de urina é diluída a 1:10 com água destilada e os resultados obtidos multiplicados por 10.

A dosagem de uréia foi realizada através do método colorimétrico CL-PNP-G7 (cloro-paranitrofenil-glicosidade), empregando-se o reagente específico.

### 3.2.5 Dosagem da microalbuminúria

Amostras de 5 ml de urina de 24 horas (basal) e de 120 e 240 minutos (pós sobrecarga de aminoácidos) foram enviadas ao Laboratório de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná para a dosagem da microalbuminúria. Não foram adicionados conservantes. A dosagem de albumina foi realizada através do método de duplo anticorpo (EURO/DPC-Diagnostic Products Corporation) utilizando radioimunoensaio competitivo, no qual a albumina marcada com  $I^{125}$  ( $Ag^*$ ) compete com a albumina da amostra do paciente ( $Ag$ ) pelo sítio do anticorpo específico ( $Ac$ ). Depois da incubação por um tempo determinado, a separação do complexo ( $Ag-Ac$  e  $Ag^*-Ac$ ) da fração livre ( $Ag^*$ ) em excesso foi feita utilizando-se um segundo anticorpo diluído em polietilenoglicol (PEG). Após centrifugação o complexo formado foi precipitado e contado em contador gama. A concentração de albumina na amostra do paciente foi então determinada através de uma curva de calibração. Os valores de microalbuminúria foram expressos em micrograma por minuto ( $\mu g/min$ ), e corrigidos por miligrama de creatinina urinária ( $\mu g/mg$  creat).

### 3.2.6 Autoanticorpos

#### 3.2.6.1 Pesquisa de Anticorpo Antinuclear (ANA) e Anticorpo Anticitoplasma de Neutrófilo (ANCA)

A pesquisa dos autoanticorpos foi realizada no Laboratório de Imunopatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. As amostras de sangue para realização de autoanticorpos de cada paciente, coletadas na fase basal, foram submetidas a centrifugação e imediato armazenamento a  $-80\text{ }^{\circ}C$  até a sua utilização.

A técnica utilizada para a pesquisa do ANA e do ANCA foi a imunofluorescência indireta. Para o ANA utilizou-se como substrato células Hep-2 lote 122911(INOVA® Inc., San Diego CA 92131), enquanto que para a pesquisa do ANCA utilizou-se, como substrato, neutrófilos humanos fixados em formalina e etanol lote B010129 (MMCO®Diagnostics, Buffalo, NY).

Para a reação de imunofluorescência os soros foram submetidos a uma triagem inicial com diluições de 1:40 em tampão fosfato salina (PBS), PH 7,2 e os soros teste e controle aplicados e incubados por 30 minutos, à temperatura ambiente. Após a incubação as lâminas foram lavadas em PBS (3 vezes, por 5 minutos cada), sendo então novamente incubadas durante 30 minutos com o conjugado fluorescente antiimunoglobulina humana (INOVA® Inc., San Diego CA 92131; IMMCO®Diagnostics, Buffalo, NY). As lâminas foram lavadas novamente e montadas com glicerina alcalina. Soros controle positivo e negativo foram incluídos em cada bateria de testes.

A leitura da lâmina foi realizada em microscópio de imunofluorescência marca Olympus®. Foram consideradas positivas amostras que caracterizaram fluorescência a partir da diluição 1:40. Definiram-se os padrões de ANA (homogêneo, salpicado, nucleolar e periférico de acordo com TAN et al., (1980). Para o ANCA foi definido os padrões ANCA-c (citoplasmático), ANCA-p (perinuclear) e ANCA atípico (WIK, 1989). Todos os soros positivos nas diluições iniciais de triagem foram novamente testados para a definição do título final.

#### 3.2.6.2 Pesquisa do anticorpo anti topoisomerase-1(anti Scl-70)

A pesquisa do anti SCL-70 foi realizada através da técnica de enzima imunensaio (ELISA), conforme descrito por (TAN et al. 1980). Utilizou-se material da INOVA® Diagnostics, San Diego, CA.

A reação ocorre basicamente com antígeno purificado de topoisomerase-1, fixados nas escavações de placa de poliestireno. Os soros controles (positivos e negativos) e o soros diluídos 1:101 dos pacientes, foram adicionados a cada escavação da placa, que após incubação de 30 minutos a temperatura ambiente, possibilita que os anticorpos anti topoisomerase-1 presentes nos soros se liguem ao antígeno fixado. Após a lavagem da placa e subsequente descarte do material não ligado, incubaram-se as amostras em presença de conjugado de anticorpo anti-

imunoglobulina G humana ligada a peroxidase. As placas foram lavadas novamente e a atividade da enzima remanescente foi medida pela adição de um substrato cromogênico, que leva ao desenvolvimento de cor com intensidade diretamente proporcional a concentração de anticorpos anti-topoisomerase-1 presentes na amostra em análise. A leitura da densidade ótica foi realizada a 460 nm. O cálculo da concentração foi realizado conforme a orientação do fabricante onde resultados inferiores a 20 unidades foram considerados negativos.

### 3.2.7 Capilaroscopia periungueal

No mesmo dia da avaliação da função renal o paciente foi submetido a realização da capilaroscopia periungueal (CPU).

O aparelho utilizado foi um estereomicroscópio fabricado pela Olympus® modelo SZ 4045 que oferece aumento de 0,67 , 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35 e 40 vezes. Os aumentos utilizados no estudo foram de 10 e 15 vezes. Na ocular direita foi colocado um retículo de precisão com escala de graduação a intervalos de 1mm com total de 10mm, para contagem do número de capilares por milímetro.

A iluminação do campo foi feita por um Epi iluminador modelo LSGA-Olympus® que utiliza como fonte de luz uma lâmpada de 6V15W de halogênio e um transformador modelo TL2/L3. A fonte de luz incidia cerca de 45 graus em relação ao leito periungueal examinado de modo a reduzir refratariedade luminosa. O meio diafanizador foi óleo secante de unha, que alia baixo custo à adequada visibilidade.

A leitura da capilaroscopia foi efetuada em 8 dedos das mãos, sendo excluídos os polegares. As alterações e valores encontrados foram anotados na ficha capilaroscópica elaborada por Andrade et al.(1990) (anexo 4). Os parâmetros capilaroscópicos estudados foram aqueles assinalados na literatura como tendo valor na avaliação das alterações encontradas na esclerose sistêmica e na sua correlação com achados clínicos laboratoriais (Andrade et al.,1990). Esses parâmetros são : número de alças por milímetro, número de alças ectasiadas e grau de deleção. Cada um dos parâmetros foi definido da seguinte forma:

Número de alças por milímetro:

Com o auxílio de retículo graduado da ocular, são contados os capilares da fileira distal, preferencialmente na porção mediana da borda da cutícula. Este

parâmetro é contado no quarto e quinto dedos de ambas as mãos no aumento de 10 vezes e tem por finalidade medir a intensidade da desvascularização.

Grau de deleção: Também é uma medida de desvascularização. Foi avaliado em todos os oito dedos estudados. Utilizamos a escala proposta por LEE et al.(1983), onde caracteriza-se como área de deleção, ou área avascular, a ausência de dois ou mais capilares sucessivos, segundo a seguinte graduação:

- 0- nenhuma área avascular
- 1- uma ou duas áreas descontínuas de deleção
- 2- mais de duas áreas descontínuas de deleção
- 3- áreas extensas e confluentes de deleção

O cálculo da pontuação final de cada paciente foi feito pela soma do grau de deleção em cada dedo dividido pelo total dedos estudados.

Número de capilares ectasiados: o capilar ectasiado é uma alça alargada nos seus ramos ascendente, crossa e descendente sendo que o calibre é maior que 4 vezes o normal. Foram contados todos os capilares ectasiados de cada dedo.

## 4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A avaliação dos dados foi efetuada, inicialmente, por análise estatística descritiva, demonstrada em tabelas e quadros. A distribuição das variáveis foi verificada pelos testes de Kolmogorof-Smironof e de Lilliefors e por análise de histogramas, para afirmar ou negar a distribuição gaussiana. Os testes estatísticos aplicados foram selecionados de acordo com a distribuição das variáveis e seu caráter independente ou vinculado, com nível mínimo de significância de 5%, com a utilização das abreviaturas "ns" sempre que o valor de "p" seja não- significativo. Todos os resultados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão e mediana (entre parênteses), com valor de "p" "p", sempre que indicado. Os testes não paramétricos aplicados foram os seguintes: Teste U de Mann-Whitney e o de Kolmogorof-Smironof, para amostras independentes e teste de Wilcoxon para amostras pareadas. A análise estatística foi feita com o conjunto estatístico StatSoft, Inc [2003] STATISTICA<sup>®</sup> (data analysis software system).



## 5 RESULTADOS

### 5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS (ver tabela 1, pág.49)

Todos os pacientes com esclerose sistêmica pertenciam ao sexo feminino, sendo 14 caucasóides e 7 não caucasóides. Segundo a extensão do acometimento cutâneo 15 apresentavam a forma limitada e 6 a forma difusa. Todos os pacientes apresentavam fenômeno de Raynaud.

A idade dos pacientes com esclerose sistêmica variou de 23 a 60 anos, com idade média de  $44,8 \pm 10,3$  anos, mediana de 47 anos. A duração da doença, desde o início do primeiro sintoma (considerado neste estudo como o surgimento fenômeno de Raynaud) variou de 8 a 420 meses com média de  $138,7 \pm 119,6$  meses e mediana de 96 meses. O tempo de diagnóstico variou de 1 mês a 276 meses com média  $78,4 \pm 88,2$  meses, com mediana de 36 meses.

O peso dos pacientes variou de 41kg a 80kg com média de  $62,3 \pm 10,6$ kg e mediana de 62kg. O peso médio dos pacientes controles foi de  $63,5 \pm 8,9$ kg.

Quanto aos controles foram um total de 14, todos do sexo feminino com idade que variou entre 23 e 55 anos, com média de  $38,2 \pm 9,3$ anos.

### 5.2 AVALIAÇÃO CAPILAROSCÓPICA

Dos 21 pacientes, a leitura capilaroscópica não foi obtida em 2 desses, já que o paciente 2 apresentava deformidades nos dedos da mão e a paciente 10 apresentava amputação de todos os quirodáctilos.

Em relação a avaliação capilaroscópica o grau de deleção por paciente variou de 0,125 a 3 graus com média de  $1,65 \pm 0,98$ graus e mediana de 1,87.

O número de capilares ectasiados por paciente variou de 2 até 44 capilares com média de  $21,3 \pm 13,4$  e mediana de 17.

Já o número de alças por milímetro por paciente variou de 1,5 a 7,75 com média de 5,43.

TABELA 1- DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE 21 PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA

Pacientes	Idade	Sexo	Forma	Pulmão	Esôfago	Fan	Scl-70
1	49	F	L	+	+	Pos	Pos
2	42	F	D	+	-	Pos	Pos
3	48	F	L	+	-	Pos	Pos
4	59	F	L	-	+	Pos	Neg
5	52	F	D	+	+	Pos	Neg
6	40	F	L	-	+	Pos	Neg
7	41	F	L	+	-	Pos	Neg
8	47	F	L	+	+	Pos	Neg
9	46	F	L	+	+	Pos	Neg
10	54	F	L	+	+	Pos	Neg
11	57	F	L	+	+	Pos	Neg
12	56	F	L	+	+	Pos	Neg
13	37	F	L	-	+	Pos	Neg
14	48	F	L	-	+	Pos	Neg
15	60	F	L	+	+	Pos	Neg
16	23	F	L	+	+	Pos	Neg
17	52	F	L	+	+	Pos	Pos
18	29	F	D	+	+	Pos	Pos
19	37	F	D	-	-	Pos	Pos
20	33	F	D	+	+	Pos	Neg
21	32	F	D	-	+	Pos	Neg

NOTA: L: forma limitada; D: forma difusa; +: presença de acometimento; -: ausência de acometimento; Pos: positivo; Neg : negativo

### 5.3 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL BASAL

Em todos os 21 pacientes foi obtido a avaliação renal basal.

#### 5.3.1 Bioquímica sérica basal

A creatinina sérica variou de 0,5 a 0,8 mg/dl com média de  $0,67 \pm 0,1$  mg/dl. O sódio sérico variou de 132 mg/dl a 146 mg/dl com média de  $136,5 \pm 3,09$  mg/dl. O potássio sérico variou de 3,3 a 4,5 mg/dl com média de  $3,9 \pm 0,35$  mg/dl. O cloreto sérico variou de 96 mg/dl a 107 mg/dl com média de  $101 \pm 2,8$  mg/dl.

### 5.3.2 Índice de filtração glomerular basal (ver tabela 2, pág. 51).

O índice de filtração glomerular basal nos pacientes com esclerose sistêmica variou de  $50,4\text{ml/min/1,73m}^2$  a  $122,1\text{ml/min/1,73m}^2$  com média de  $78,2\pm 19,5\text{ml/min/1,73m}^2$  e mediana de  $70,15\text{ml/min/1,73m}^2$ .

O índice de filtração glomerular basal dos controles variou de  $60,1\text{ml/min/1,73m}^2$  a  $141,2\text{ml/min/1,73m}^2$  com média de  $103,3\pm 29,8\text{ml/min/1,73m}^2$  e mediana de  $107,5\text{ml/min/1,73m}^2$ .

A análise da função renal antes da sobrecarga de aminoácidos permitiu observar que a média do índice de filtração glomerular em pacientes com esclerose sistêmica foi significativamente menor quando comparado a controles normais ( $p < 0,005$ ).

### 5.4 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL APÓS ESTÍMULO COM AMINOÁCIDOS (ver tabela 2, pág.51)

Entre os pacientes com esclerose sistêmica a média do índice de filtração glomerular na fase pós estimulação variou de  $67,2\text{ml/min/1,73m}^2$  a  $180,6\text{ml/min/1,73m}^2$  com média de  $126\pm 30,0\text{ml/min/1,73m}^2$  e mediana de  $124,1\text{ml/min/1,73m}^2$ .

Entre os pacientes controles o índice de filtração glomerular pós estimulação variou de  $98,9\text{ml/min/1,73m}^2$  a  $503,7\text{ml/min/1,73m}^2$  com média de  $163,8\pm 103,2\text{ml/min/1,73m}^2$  e mediana de  $128,3\text{ml/min/1,73m}^2$ .

A análise permite observar que houve uma elevação significativa do índice de filtração glomerular entre a fase basal e a fase pós-estimulação ( $78,2\pm 19,5\text{ml/min/1,73m}^2$  para  $126\pm 30,0\text{ml/min/1,73m}^2$ ) em pacientes com esclerose sistêmica ( $p < 0,001$ ).

Aplicação do teste de Kolmogorof-Smirnof demonstrou que não há diferença significativa entre as médias do índice de filtração glomerular nas fases 1 e 2 de pacientes com esclerose sistêmica.

TABELA 2- VALORES DO ÍNDICE DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR (DEPURAÇÃO DE CREATININA ENDÓGENA) DURANTE FASE BASAL E APÓS ESTIMULAÇÃO COM INFUSÃO INTRAVENOSA DE AMINOÁCIDOS

Grupo	IFG Basal (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )			IFG Pós (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		
	média	dp	med	média	dp	med
Pacientes*	78,2	19,5	70,2	126,0	30,0	124,1
Controles*	103,3	29,8	107,5	163,8	103,2	128,3

NOTAS: dp: desvio padrão; med: mediana; IFG Basal: índice de filtração glomerular basal; IFG Pós: índice de filtração glomerular após estimulação com infusão intravenosa de aminoácidos; \*:  $p < 0,001$ , IFG Basal versus IFG Pós.

## 5.5 ANÁLISE DA MICROALBUMINÚRIA (ver tabela 3, pág. 52)

Nos pacientes controles a média de microalbuminúria na fase basal foi de 27,9  $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ , com mediana de 4,89  $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ . Após estimulação com aminoácidos a média foi de 35,4  $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ , com mediana de 6,6  $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ . Quando analisada em  $\mu\text{g}/\text{min}$  a média da fase basal foi de 14,83, com mediana de 4,36. Após estimulação, a média foi de 30,46 com mediana de 6,2.

Com relação aos pacientes com ES a média da fase basal em  $\mu\text{g}/\text{mgCr}$  foi de 11,9 e mediana de 18,8. Após estimulação, a média passou para 41,03 com mediana de 12,3. Quando analisada em  $\mu\text{g}/\text{min}$  a média foi de 6,48 com mediana de 3,4 e após estimulação a média foi de 30,31 com mediana de 8,1.

A análise desses resultados demonstra que não há diferença significativa entre as médias das fases basal e após estimulação em pacientes controles quando corrigido por  $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ , entretanto, há uma diferença significativa quando corrigida por  $\mu\text{g}/\text{min}$  ( $p < 0,02$ ).

Com relação aos pacientes com ES há uma elevação significativa da microalbuminúria tanto corrigida por  $\mu\text{g}/\text{mgCr}$  ( $p < 0,001$ ) como para  $\mu\text{g}/\text{min}$  ( $p < 0,001$ ).

TABELA 3- MICROALBUMINÚRIA DURANTE FASE BASAL E APÓS ESTIMULAÇÃO COM INFUSÃO INTRAVENOSA DE AMINOÁCIDOS.

Grupo	µg/mgCreat - Basal			µg/mgCreat – Pós		
	média	dp	med	média	dp	med
Pacientes*	11,9	14,9	18,8	41,03	56,8	12,3
Controles	27,9	42,0	4,89	35,4	60,5	6,6

Notas: dp: desvio padrão; med: mediana µg/mgCreat – Basal: concentração basal de microalbuminúria por miligrama de creatinina urinária; µg/mgCreat – Pós: concentração de microalbuminúria por miligrama de creatinina urinária pós-estimulação; \*  $p < 0,001$ , µg/mgCreat - Basal versus µg/mgCreat – Pós

## 5.6 FRAÇÃO DE EXCREÇÃO DE SÓDIO

A FENa, na fase basal de pacientes com ES apresentou média de  $0,73 \pm 0,46$  com mediana de 0,68. Após estímulo com aminoácidos a média das fases 1 e 2 da FENa apresentou média de  $1,67 \pm 0,87$  com mediana de 1,74. Houve uma elevação estatisticamente significativa da FENa após estimulação com aminoácidos ( $p < 0,0004$ ). Quando comparado aos controles não houve diferença entre a FENa basal ( $0,71 \pm 0,34$ ) e a média após estimulação com aminoácidos ( $1,5 \pm 1,0$ ).

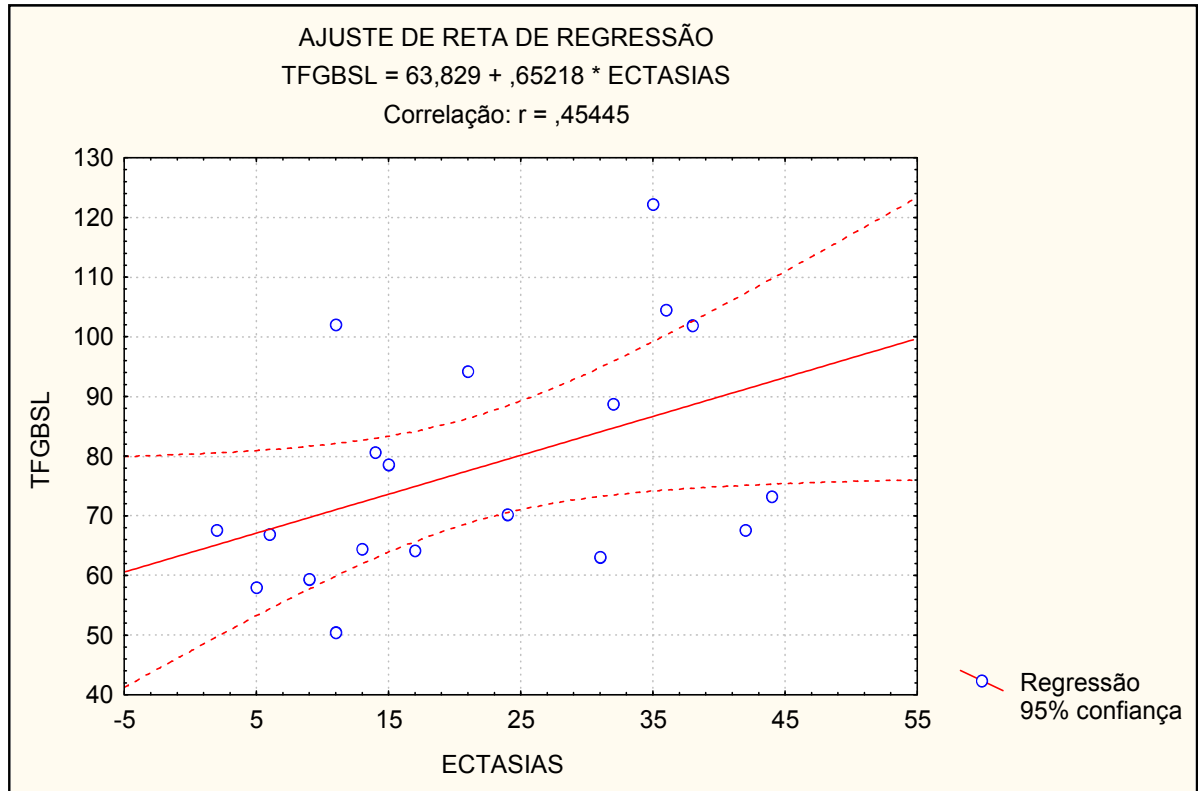
## 5.7 CAPILAROSCOPIA PERIUNGUEAL (Ver gráfico 1 e 2, pág.53 e 54)

A análise de correlação foi realizada para avaliar a relação entre a densidade capilar (número de alças ectasiadas e grau de depleção) e a função renal.

Neste estudo a densidade capilar correlacionou inversamente com a função renal. A presença de alças ectasiadas correlaciona-se positivamente com o índice de filtração glomerular antes e após a sobrecarga com aminoácidos ( $r = 0,4$  ;  $p < 0,01$  e  $p < 0,05$ , respectivamente).

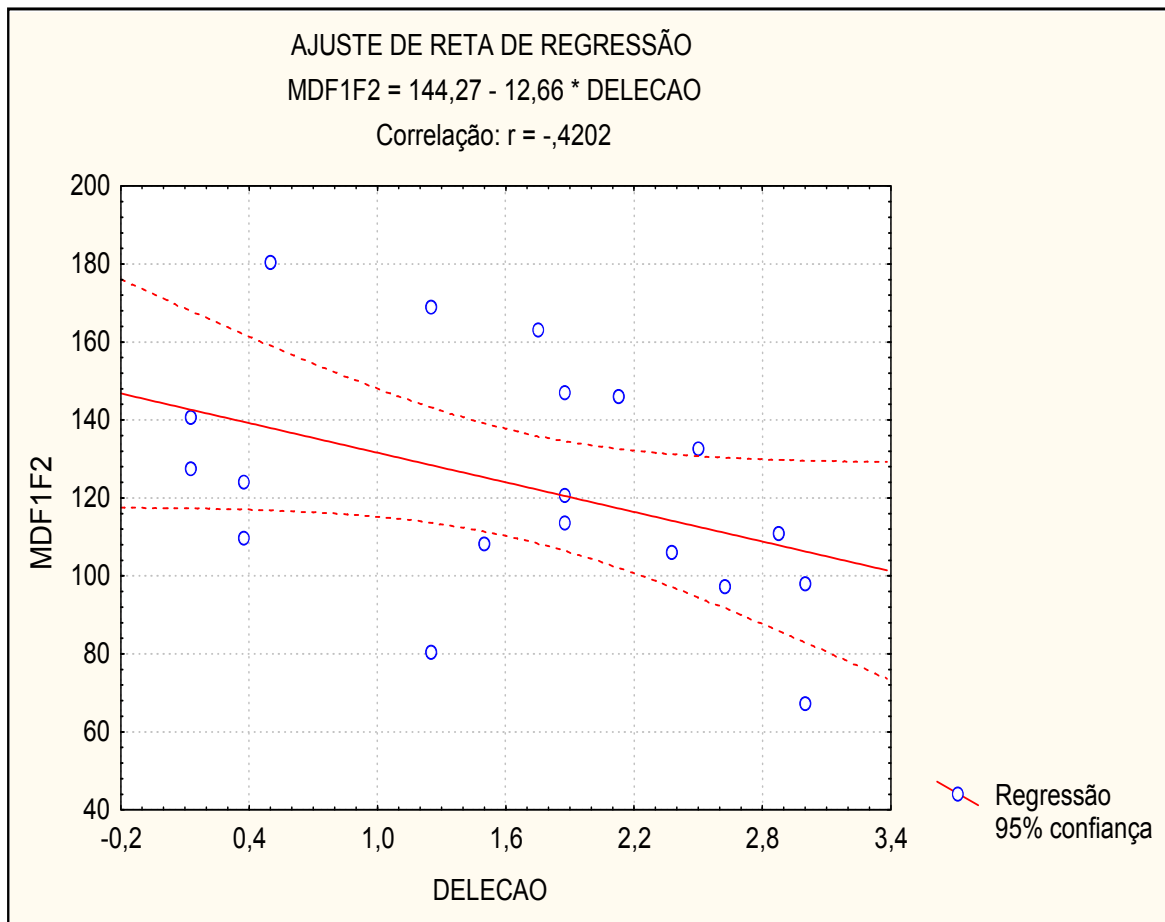
Embora não tenha alcançado significância estatística o grau de depleção apresentou tendência de correlação inversa com o índice de filtração glomerular na fase após estimulação ( $r = -0,4$ ;  $p < 0,07$ ).

GRÁFICO 1- RETA DE REGRESSÃO SIMPLES PARA AS VARIÁVEIS IFG BASAL E ALÇAS ECTASIADAS



NOTA: TFGBSL: Taxa de filtração glomerular basal

GRÁFICO 2- RETA DE REGRESSÃO SIMPLES DAS VARIÁVEIS IFG PÓS ESTIMULAÇÃO E DELEÇÃO.



NOTA: MDF1F2: Média dos índices de filtração glomerular das fases 1 e 2

## 6 DISCUSSÃO

Neste estudo avaliamos a reserva funcional renal, a microalbuminúria e a correlação com as alterações da capilaroscopia periungueal graduadas semiquantitativamente em pacientes com esclerose sistêmica sem evidência de comprometimento renal.

A anormalidade microvascular generalizada é uma das características da esclerose sistêmica e clinicamente manifesta-se através do fenômeno de Raynaud. A agressão a microvasculatura pode lesar diversos órgãos especialmente o rim, pulmão e coração.

A capilaroscopia periungueal tem um papel importante no diagnóstico da esclerose sistêmica e condições relacionadas, em especial a doença mista do tecido conjuntivo e a dermatomiosite (MARICQ et al.,1980). É ainda importante para prever quais pacientes com fenômeno de Raynaud podem evoluir com doenças do tecido conjuntivo (SPENCER-GREEN, 1998).

Entretanto, a possível correlação entre as anormalidades capilaroscópicas e o envolvimento de órgãos alvos é de interesse em decorrência do conceito na esclerose sistêmica de doença microvascular generalizada.

Os estudos são conflitantes (contraditórios) quando analisam a relação entre as alterações microvasculares visíveis na capilaroscopia periungueal e o grau de envolvimento orgânico. Em parte as contradições visíveis na análise dos estudos decorre, dentre os principais fatores, da utilização de metodologia qualitativa na avaliação capilaroscópica e da forma de classificar o envolvimento orgânico, muitas vezes baseada em métodos pouco sensíveis.

Em estudo prévio, HOUTMANN et al. (1985) demonstrou que a presença de áreas de deleção correlaciona-se com maior número de órgãos alvos envolvidos na esclerose sistêmica.

CHEN et al. (1984) demonstrou que pacientes que apresentavam na capilaroscopia o padrão "ativo", o qual corresponde a presença de deleções vasculares, apresentavam mais freqüentemente comprometimento visceral especialmente pele, rim e músculo. Estes pacientes também tinham mais hipertensão, anemia e maior velocidade de hemossedimentação. Ao contrário, pacientes com capilaroscopia com padrão "lento", o qual corresponde a predomínio de alças ectasiadas com pouco ou nenhuma área avascular, tinham menor freqüência de envolvimento visceral.



De modo geral os autores citados acima sugerem que a capilaroscopia periungueal pode revelar um dano vascular generalizado.

Por outro lado, a utilização da depuração de creatinina, microalbuminúria e reserva funcional renal, permite avaliar de forma mais acurada a função renal dos pacientes com esclerose sistêmica.

A vasculatura renal pode ser avaliada de forma indireta através da microalbuminúria a qual é sugerida como um marcador de doença glomerular incipiente (DECKERT et al., 1989).

Não obstante, as evidências sugerem que a preservação da reserva funcional renal depende, dentre outros fatores, da preservação da capacidade vasodilatatória da alça aferente (WOODS, 1995).

Como vimos anteriormente, pacientes com esclerose sistêmica apresentam lesão renal histopatológica mesmo quando a função renal avaliada por métodos tradicionais, como a simples dosagem de creatinina e a depuração de creatinina, estão ainda normais.

## 6.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

Em nosso estudo os pacientes foram selecionados a partir de um ambulatório específico para a doença, localizado em um hospital terciário o que pode trazer vícios de amostragem, especialmente a concentração, na amostra estudada, de pacientes com doença mais grave. Entretanto, sabemos que em virtude da baixa frequência da doença na população em geral a maioria dos casos concentram-se, sejam eles graves ou não, em hospitais terciários.

Todos os pacientes da amostra eram do sexo feminino, um fato dentro das expectativas em virtude do predomínio da doença no sexo feminino (MEDSGER; MASI, 1971).

O predomínio na nossa amostra de pacientes considerados caucásios pode ser explicado pela forte influência imigratória de europeus, na região sul do país.

A idade média dos pacientes no estudo foi de 44,8 anos (mediana de 47 anos), e está de acordo com os estudos epidemiológicos que demonstram que a frequência maior de diagnósticos ocorre entre 35 e 54 anos (MEDSGER; MASI, 1971). A média de duração da doença foi de 138,7 meses (mediana de 96 meses) e a média do tempo de diagnóstico foi de 78,4 meses (mediana de 36 meses).

A forma clínica predominante foi a limitada que apresenta menor extensão do acometimento cutâneo e melhor sobrevida quando comparada a pacientes com a forma difusa (GIORDANO, et al. 1986).

Estes dados são importantes pois CUTOLO et al. (2000) demonstraram uma correlação significativa entre a duração do fenômeno de Raynaud, duração da doença, idade do paciente e as alterações observadas na capilaroscopia periungueal.

CUTOLO et al. (2000) sugerem nesse estudo que em estágios mais tardios da doença, anormalidades como alças ectasiadas e microhemorragias periungueais são infreqüentes.

Entretanto, o estudo de CUTOLO et al.(2000) analisou de forma qualitativa a capilaroscopia periungueal, o que deixa grande margem para a subjetividade e vícios de aferição. Além disso, outros estudos sugerem que as anormalidades capilares observadas na capilaroscopia são mais pronunciadamente determinadas pela taxa de evolução da doença e não pela duração da doença (HOUTMAN, 2000).

Em nosso estudo os principais achados capilaroscópicos foram analisados de forma semiquantitativa, como número de alças ectasiadas, número de alças por milímetro e grau de deleção e não tiveram correlação com dados como idade dos pacientes, tempo de diagnóstico e tempo de doença.

## 6.2 AVALIAÇÃO CAPILAROSCÓPICA

O método utilizado em nosso estudo para graduar as alterações capilaroscópicas foi semiquantitativo o que permitiu menor subjetividade na análise dos dados. A capilaroscopia foi realizada ainda quando não se conheciam os resultados referentes à avaliação renal.

Nós analisamos o leito periungueal de todos os dedos exceto o polegar pois este apresenta, em virtude de sua anatomia, maior dificuldade técnica.

Embora alguns autores utilizem para fins de análise apenas os achados do quarto dedo de ambas as mãos consideramos que as anormalidades microvasculares são generalizadas e que variam de intensidade em cada um dos dedos.

Pacientes com esclerose sistêmica apresentam, quando comparados a controles normais, ou indivíduos com lupus eritematoso sistêmico e com artrite

reumatóide, maior frequência e intensidade de áreas de deleção e alças ectasiadas (KABASAKAL et al., 1996).

Nossos resultados sugerem que há uma correlação direta entre o número de capilares ectasiados e o índice de filtração glomerular antes e após a infusão de aminoácidos. Embora não tenha alcançado significância estatística, a presença de maior grau de deleção tendeu a correlacionar-se a menores índices de filtração glomerular na fase pós-estimulação (ver gráficos 1 e 2).

Estes resultados podem indicar que a presença de capilares visíveis na capilaroscopia periungueal, mesmo morfológicamente alterados (ectasias), expressam uma menor agressão a vasculatura renal quando analisada através do índice de filtração glomerular e reserva renal e, também sugerem, que a perda vascular capilar demonstrada pelo predomínio de áreas de deleção representa indiretamente possíveis perdas de unidades glomerulares funcionais.

LEE et al. (1983) utilizando uma escala semiquantitativa semelhante a do nosso estudo encontraram uma correlação sem significância estatística entre a média de deleção e o envolvimento renal estimado pela presença de proteinúria maior que 0,5 mg/24h, creatinina sérica maior que 1,6mg/dl e depuração de creatinina menor que 60ml/min. Também observou que em pacientes com lupus eritematoso sistêmico a média de alças ectasiadas tende a ser maior em pacientes com fenômeno de Raynaud e nestes pacientes houve menor envolvimento renal.

Vale lembrar o trabalho de CHEN et al.(1984) o qual demonstraram que pacientes que apresentavam na capilaroscopia o padrão "ativo", o qual corresponde a presença de deleções vasculares, apresentavam mais frequentemente comprometimento visceral especialmente pele, rim e músculo.

Entretanto, LOVY, MacCARTER e STEIGERWALD (1985) não observaram a correlação entre os achados capilaroscópicos e o envolvimento visceral. Contudo, neste estudo, a análise capilaroscópica foi baseado em um sistema qualitativo o que traz bastante subjetividade e dificulta a análise estatística.

Áreas de deleção podem ser resultantes da impossibilidade de se visualizar a coluna de hemácias nos capilares (baixo fluxo) ou podem representar perda vascular. Entretanto, estudos histopatológicos suportam a evidência de que as áreas de deleção representam ausência de capilares na área afetada (THOMPSON et al., 1984).

A capilaroscopia é um estudo estático e o aprofundamento para a visão dinâmica é essencial para melhor entender as alterações morfológicas visíveis no leito periungueal.

Estudo do fluxo da alça capilar ectasiada com fluoresceína mostra que após a injeção o tempo de surgimento do contraste na alça ectasiada é semelhante entre pacientes sadios e pacientes com esclerose sistêmica, entretanto, o tempo de permanência no interior da alça é menor quando comparado aos pacientes sadios (BOLLINGER; JÄGER; SIEGENTHALER., 1986). Neste estudo os autores não analisaram a densidade capilar por meio capilaroscópico e sugeriram que há uma difusão patológica do contraste através da alça ectasiada.

As alças ectasiadas quando analisadas através de microscopia eletrônica apresentam lesões em sua lâmina basal caracterizadas por alargamento e pequenas fissuras (BIERBRAUER et al.,1998). Estes achados explicariam o maior fluxo de contraste através dos capilares.

O envolvimento da microcirculação na esclerose sistêmica também foi estudado por meio da técnica de iontoforese na qual se observa a resposta vasodilatadora a determinadas substâncias como a acetilcolina e o nitropussiato de sódio. La CIVITA et al. (1998) observaram por meio desta técnica que pacientes com esclerose sistêmica apresentam, quando comparados a controles normais, menor resposta vasodilatória quando o leito periungueal de um dedo (terceiro dedo) é estimulado pela acetilcolina e nitropussiato de sódio. Vale ressaltar, que a resposta vasodilatadora a acetilcolina é ainda menor em comparação ao nitropussiato de sódio o que reflete possível disfunção endotelial. O estudo de La CIVITA et al. (1998) não quantificou, nos 11 pacientes estudados, as alterações capilaroscópicas e não indicou o motivo da escolha do terceiro dedo de uma das mãos. Sabemos que pela técnica de iontoforese a difusão da substância se dá através da pele. Portanto, é essencial estimar o grau de acometimento cutâneo de determinada região, sendo que no estudo apenas quatro pacientes apresentavam forma limitada.

Em nosso estudo não observamos correlação significativamente estatística entre as alterações capilaroscópicas e a presença de microalbuminúria seja na fase basal ou pós estimulação com aminoácidos. Isso talvez resulte do fato de que apenas 3 pacientes apresentaram microalbuminúria acima de valores normais na fase basal, a presença de forma menos agressiva e uso de nifedipina na maioria dos pacientes.

A reserva funcional renal correlaciona-se com o número de nefrons (unidades glomerulares) intactos e a evidência apresentada no nosso trabalho é que os pacientes com predomínio de alças ectasiadas e menor grau de deleção preservam a reserva renal suportando a idéia de que a capilaroscopia periungueal pode refletir a lesão microvascular em outros órgãos.

### 6.3 ÍNDICE DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

As informações na literatura médica a respeito do índice de filtração glomerular e reserva funcional renal em pacientes com esclerose sistêmica são escassas.

Em nosso estudo uma das formas de analisar o comprometimento renal em esclerose sistêmica foi pela estimativa do índice de filtração glomerular por meio da taxa de depuração de creatinina endógena em urina de 24 horas.

Nós observamos um menor índice de filtração glomerular em pacientes com esclerose sistêmica quando comparados a controles normais. Esta redução não se correlacionou com outras variáveis como idade do paciente, tempo de doença ou tempo de diagnóstico.

Quando analisado em relação a capilaroscopia ocorreu uma correlação diretamente proporcional entre o índice de filtração glomerular e o número de alças ectasiadas; e uma correlação inversa com o grau de deleção, embora esta última não tenha alcançado significância estatística.

Em estudo prévio com 24 pacientes com esclerose sistêmica sem evidência de lesão renal, sendo 16 com a forma difusa, (SCHEJA et al., 1994) observou-se uma correlação inversamente proporcional entre um indicador de lesão microvascular, o fator de Von Willebrand, e a taxa de filtração glomerular estimada por meio de EDTA.

MARKS e HOLTI (1972) observaram que pacientes com esclerose sistêmica apresentavam índice de filtração glomerular normal na presença de redução de fluxo plasmático renal estimado pela depuração de ácido para amino hipurato.

Mais recentemente RIVOLTA et al. (1996) estudaram 25 pacientes com esclerose sistêmica sem evidência de lesão renal e 16 com a forma limitada. Os pacientes foram submetidos à medida do índice de filtração glomerular através da creatinina endógena e o fluxo sangüíneo renal foi avaliado por ultrassonografia com

*doppler* colorido medindo-se o índice de resistência vascular no leito renal. Neste estudo a média dos índices de filtração glomerular entre pacientes e controles foi semelhante. Entretanto, o índice de resistência vascular foi maior em pacientes com esclerose sistêmica.

Nossos resultados indicam que pacientes com esclerose sistêmica apresentam índice de filtração glomerular menor que pacientes normais. Este achado precede as alterações nos níveis séricos de creatinina e correlaciona-se com as alterações capilaroscópicas.

#### 6.4 MICROALBUMINÚRIA

A presença de microalbuminúria permite detectar precocemente pacientes com lesão glomerular incipiente. Em nosso estudo não observamos diferença entre a microalbuminúria de pacientes com esclerose sistêmica e controles normais. Além disso, não ocorreu correlação com os achados capilaroscópicos. Apenas três pacientes na fase basal apresentaram microalbuminúria o que equivale a 15% da amostra total de pacientes.

DAWNAY et al.(1991) estudaram a microalbuminúria em pacientes com esclerose sistêmica e observaram que entre 28 pacientes 4 apresentavam microalbuminúria sendo que destes apenas 2 tinham função renal normal no início do estudo. No estudo de DAWNAY et al. (1996) não há informações a respeito das forma clínica estudada ou do índice de filtração glomerular.

Na amostra de nosso estudo há um maior número de pacientes com a forma limitada o que pode em conjunto ao pequeno número de pacientes estudados ter limitado a capacidade do estudo de detectar pequenas diferenças entre os grupos. Outro fator que pode ter interferido nos resultados é uso de nifedipina na amostra estudada. Outro aspecto importante, o qual encontra-se em debate, (MAIOR KNIGHT; CURHAN, 2003) é o fato de que em mulheres há uma menor excreção de creatinina e, portanto, a razão albumina urinária/creatinina urinária será maior no sexo feminino que no masculino para uma determinada albuminúria. WARRAN et al.(1996) propõem que em mulheres a faixa de microalbuminúria seja de 25 a 355 µg/mg de creatinina.

Nossos resultados demonstram que, aparentemente, a microalbuminúria é um achado infreqüente em pacientes com esclerose sistêmica, mesmo na presença de menor índice de filtração glomerular. Contudo, observamos que em pacientes com ES há uma elevação significativa da microalbuminúria corrigida pela creatinina e pelo volume urinário por minuto. Enquanto isso, nos controles, não ocorreu elevação da microalbuminúria corrigida por creatinina. Estes dados permitem sugerir que possa haver em pacientes com ES um aumento da permeabilidade glomerular ou menor reabsorção tubular. Contudo os resultados da FENa favorecem a hipótese de lesão glomerular.

A importância da presença de microalbuminúria em pacientes com esclerose sistêmica ainda permanece indefinida, acreditamos que um estudo com maior número de pacientes possa trazer informações mais esclarecedoras.

## 6.5 AVALIAÇÃO DA FENa

Não observamos neste estudo diferença significativa da FENa entre os grupos controle e de pacientes com ES. Entretanto, ocorreu uma elevação significativa da fração de excreção de sódio após estímulo com aminoácidos nos dois grupos estudados. Esta resposta indica integridade da função tubular pois a sobrecarga de aminoácidos no túbulo proximal induz a diminuição da reabsorção de sódio e água, entretanto, estando a mácula densa íntegra, ocorre reabsorção de parte do aporte de sódio no túbulo distal (LAVILLE et al., 1989). O comportamento da FENa em ES está pouco esclarecido. Em recente estudo de LIVI et al. (2002), os autores não observaram alterações na FENa dos pacientes com ES após estímulo com aminoácidos. Por outro lado, D'ANGELO et al. (1981) observaram inadequada excreção de sódio em pacientes com ES após estímulo com solução salina isotônica, quando comparados a controles.

## 6.6 RESERVA FUNCIONAL RENAL

O conceito atual refere-se a esclerose sistêmica como uma doença caracterizada por comprometimento microvascular generalizado de grau variável, em diversos órgãos alvos, entre eles os rins. Ademais, lesão vascular renal acometendo

artérias interlobulares, precedendo alteração da função renal, foi observada há algum tempo (PARDO et al.1966).

Redução do fluxo renal como consequência da lesão estrutural, ou como, resultado do vasoespasma renal induzido pelo frio, é o achado funcional mais característico do acometimento renal na esclerose sistêmica (SOKOLOFF, 1956; URAI; NAGY; SZINAY, 1958). Embora não saibamos qual dos fatores acima é o mais preponderante para induzir a alteração funcional renal, sabemos que, de modo geral, há uma redução do leito vascular renal na esclerose sistêmica (URAI; MUCAKSI; SZINAY, 1961).

A reserva funcional renal mede a capacidade do rim em aumentar a sua taxa de filtração glomerular após um sobrecarga de aminoácidos (BOSCH et al., 1983).Em geral é aceito que este atributo depende em parte da vasodilatação preglomerular (CHAN et al., 1988). Entretanto, os mecanismos intrínsecos envolvidos no processo não estão completamente elucidados.

Em nosso estudo observamos que, ainda que, os pacientes com esclerose sistêmica apresentassem taxa de filtração glomerular basal significativamente menores que controles sadios, obtiveram elevação das suas taxas após estímulo com aminoácidos. Esta elevação correlacionou significativamente de forma proporcional com o número de alças ectasiadas e inversamente com o grau de deleção observados na capilaroscopia periungueal. Não observamos correlação entre a reserva renal e a idade dos pacientes. Estes dados permitem supor que nestes pacientes há uma preservação da função vasodilatatória da arteríola aferente.

O estímulo com aminoácidos em nosso estudo durou 240 minutos e foi subdividido em duas fases de 120 minutos cada onde foram realizadas as dosagens de sódio urinário, medida da depuração de creatinina endógena e fração de excreção de sódio.

É possível que nosso resultado tenha sofrido influência dos vasodilatadores, pois a maioria dos pacientes estava em uso de bloqueador de canal de cálcio. Entretanto, o uso dessa medicação não foi suficiente para saturar a resposta vasodilatatória renal.

Em recente estudo LIVI et al. (2002) demonstraram que a reserva funcional renal estava comprometida em um grupo de 21 pacientes com esclerose sistêmica quando estimulados por 120 minutos com infusão de aminoácidos.



Um fator pode ter contribuído para a discrepância entre o nosso resultado e o estudo de LIVI et al. (2002). O método de estimulação de LIVI que durou 2 horas, enquanto que em nosso estudo estimulamos por 4 horas.

Nossas observações permitem considerar que a reserva funcional renal em pacientes com esclerose sistêmica parece estar preservada a despeito da redução da taxa de filtração glomerular. Por conseguinte podemos sugerir que a capacidade de vasodilatação da arteríola aferente nestes doentes está preservada. Entretanto, observamos que os achados capilaroscópicos que indicam desvascularização do leito periungueal podem expressar também a perda de unidade glomerulares viáveis.

Algumas questões ainda permanecem e, entre elas, a influência da velocidade de progressão da doença na reserva funcional renal. Não sabemos também, ao certo, que grau de lesão funcional apresentam os capilares ectasiados. Também não dispomos de biópsia renal para afirmarmos ao certo se há perda de glomérulos em pacientes com maiores índices de deleção microvascular periungueal.

Acreditamos que estudos longitudinais de reserva funcional, biópsia renal e capilaroscopia periungueal em pacientes com esclerose sistêmica possam trazer esclarecimentos para as dúvidas suscitadas durante este estudo.

## 7 CONCLUSÕES

- Pacientes com ES apresentam IFG reduzido.
- A reserva funcional renal está preservada.
- A microalbuminúria basal ocorre com pouca frequência em pacientes com ES.
- Nos pacientes com ES há uma elevação da microalbuminúria após sobrecarga com aminoácidos sugerindo perda de permeseletividade glomerular resultante de lesão glomerular incipiente.
- A FENa eleva-se sem diferença significativa entre ambos os grupos estudados indicando que a função tubular renal está aparentemente preservada .
- A capilaroscopia periungueal pode ter relação, através das alças ectasiadas e do grau de deleção, com a intensidade do envolvimento renal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, R. V.; CARVALHO, J. G. R.; AZEVEDO, V. F.; MULINARI, R. A.; IOSHI, S. O.; UTIYAMA, S. R.; NISHIHARA, R. **Microalbuminuria and renal morphology in the evaluation of subclinical lupus nephritis**. Clin Nephrol, v.52, n.4, p.218-229, 1999.

AMIEL, C.; BLANCHET, F.; FRIEDLANDER, G.; NITEMBER, A. **La réserve fonctionnelle rénale**. Rev Prat ( Paris ), v.42, n.4, p.413-416, 1992.

ANDERSON, S.; BRENNER, B. M. **Effects of aging on the renal glomerulus**. Am J Med , v.80, n.3, p.435-442, 1986.

ANDRADE, L. E. C.; GABRIEL, A. Jr. ; ASSAD, R. L.; FERRARI, A. J. L.; ATRA, E. **Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range**. Semin Arthritis and Rheum, v.20, n.1, p.21-31, 1990.

BERGSTROM, J.; AHLBERG, M.; ALVESTRAND, A . **Influence of protein intake on renal hemodynamics and plasma hormone concentrations in normal subject**. Acta Med Scand, v.217, n.2 , p.189-196, 1985.

BHUSHAN, M.; MOORE, T.; HERRICK, A. L.; GRIFFITHS, C. E. **Nailfold video capillaroscopy in psoriasis**. Br J Dermatol , v.142, n.6, p.1171-1176, 2000.

BIERBRAUER, A .; BARTH, P.; WILLERT, J.; BAERWALD, C.; MENNEL, H. D.; SCHMIDT, J. A . **Electron microscopy and capillaroscopically guided nailfold biopsy in connective tissue diseases: detection of ultrastructural changes of the microcirculatory vessels**. Br J Rheumatol , v.37, n.12 , p.1272-1278, 1998.

BOLLINGER, A.; JÄGER, K. ; SIEGENTHALER, W. **Microangiopathy of progressive systemic sclerosis. Evaluation by dynamic fluorescence videomicroscopy**. Arch Intern Med, v.146, n.8, p.1541-1545, 1986.

BORCH-JOHNSEN, K.; KREINER, S. **Proteinuria: a predictor of cardiovascular mortality in insulin-dependent diabetes mellitus**. BMJ, v.294, n.6588 , p.1651-1654, 1987.

BOSCH, J. P. **Renal reserve: a functional view of glomerular filtration rate**. Semin Nephrol, v.15, n.5, p.381-385, 1995.

BOSCH, J. P.; SACCAGI, A.; LAUER, A.; RONCO, C.; BELLEDONE, M.; GLABMAN, S. **Renal reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate.** Am J Med, v.75, n.6, p.945-950, 1983.

BOSCH, J. P.; LEW, S.; GLABMAN, S.; LAUER, A. **Renal hemodynamics changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidney.** Am J Med, v.81, n.5, p.809-815, 1986.

BOTSTEIN, G. R.; LeROY, E.C. **Primary heart disease in systemic sclerosis(scleroderma): advances in clinical and pathologic features, pathogenesis, and new therapeutic approaches.** Am Heart J, v.102, n.5, p.913-919, 1981.

BRENNER, B.M.; MEYER, T. W.; HOSTETTER, T. H. **Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease.** N Engl J Med, v.307, n.11, p.652-659, 1982.

BROUHARD, B. H.; LAGRONE, L. F.; RICHARDS, G. E.; TRAVIS L. B. **Somastotatin limits rise in glomerular filtration rate a protein meal.** J Pediatr, v.110, n.5, p.729-734, 1987.

BROWN, G. E. **The skin capillaries in Raynaud's disease.** Arch Intern Med, v.135, n.35, p.56-73, 1925.

BRYAN, C.; HOWARD, Y.; BRENNAN, P.; BLACK, C.; SILMAN, A. **Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population.** Br J Rheumatol, v.35, n.11, p.1122-1126, 1996.

BUGROVA, O. V.; KISHIKINA, N.E.; AKSENOV, I.V.; BAGIROVA, V. V. **Intrarenal hemodynamics in patients with systemic rheumatic diseases.** Ter Arkh, v.72, n.5, p.39-41, 2000.

CAMPBELL, P. M.; LeROY, C. **Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis.** Semin Arthritis and Rheum, v.4, n.4, p.351-368, 1975.

CANNON, P. J.; HASSAR, M.; CASE, D. B.; CASARELLA, W. J.; SOMMERS, S. C.; LEROY, E. C. **The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma**

**( progressive systemic sclerosis ) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation.** Medicine, v.53, n.1, p.1-46, 1974.

CARPENTIER, P. H.; MARICQ, H.R. **Microvasculature in systemic sclerosis.** Rheum Dis Clin North Am , v. 16, n.1, p.75-91, 1990.

CARPENTIER, P.; FRANCO, A .; BÉANI, J.C.; REYMOND, J. L.; AMBLARD, P. **Value of periungual capillaroscopy in the early diagnosis of systemic sclerosis.** Ann Dermatol Venereol, v.110, n.1, p.11-20, 1983.

CERINIC, M. M.; GENERINI, S.; PIGNONE, A. **New approaches to the treatment of Raynaud's phenomenon.** Curr Opin Rheumatol, v.9, n.6, p.544-556, 1997.

CHAN, A. Y. M.; CHENG, M. L. L.; KEIL, L. C.; MYERS, B. D. **Functional response of healthy and disease glomeruli to a large, protein-rich meal.** J Clin Invest, v.81, n.1, p.245-254, 1988.

CHEN, Z. Y.; SILVER, R. M.; AINSWORTH, S. K.; DOBSON, R. L.; RUST, P.; MARICQ, H. R. **Association between fluorescent antinuclear antibodies, capillary patterns, and clinical features in scleroderma spectrum disorders.** Am J Med, v.77,n.5, p.812-822, 1984.

CIVITA, L.; ROSSI, M .; VAGHEGGINI, G.; STORINO, F. A. A.; CREDIDIO, L.; GIUSTI, C.; FERRI, C. **Microvascular involvement in systemic sclerosis: laser doppler evaluation of reactivity to acetylcholine and sodium nitroprusside by iontophoresis.** Ann Rheum Dis, v.57, n.1, p.52-55, 1998.

CLARIS-APPIANI, A .; ASSAEL, B. M.; TIRELLI, A. S. **Proximal tubular function and hyperfiltration during amino acid infusion in man.** Am J Nephrol, v.8, n.1, p.96-101, 1988.

CLEMENTS. P. J.; FURST, D. E. **Heart involvement in systemic sclerosis.** Clin Dermatol, v.12, n.2, p.267-275, 1994.

CLEMENTS. P. J.; LACHENBRUCH P. A . ;FURST, D. E.; MAXWELL, M.; DANOVITCH, G.; PAULUS, H. E. **Abnormalities of renal physiology in systemic sclerosis. A prospective study with 10-year followup.** Arthritis Rheum, v.37, n.1, p.67-74, 1994.

COTTIERO, R.A. ; MADAIO, M.P.; LEVEY, A.S. **Glomerular filtration rate and urinary albumin excretion rate in systemic lupus erythematosus.** Nephron, v.69, n.2, p.140-146, 1995.

CUTOLO, M.; SULLI, A.; PIZZORNI, C.; ACCARDO, S. **Naifold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis.** J Rheumatol, v.27, n.1, p.155-160, 2000.

D'ANGELO, W. A. ; MESSA, P.; FIOCCO, U.; FABRIS, A. ; MORACHIELO, P.; SENESI, G.; TODESCO, S. **Functional renal involvement in normotensive patients with progressive systemic sclerosis: impaired sodium excretion during isotonic saline infusion.** Arthritis Rheum, v.24, n.1, p.8-11, 1981.

D'ANGELO, W. A.; FRIES, J. F. ; MASI, A. T.; SHULMAN, L. E. **Pathologic observations in systemic sclerosis ( scleroderma ). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls.** Am J Med, v.46, n.3, p.428-40, 1969.

DAWNAY, A.; WILSON, A.G.T. ; LAMB, E. ; KIRBY, J. D. T.; CATELL, W. R. **Microalbuminuria in systemic sclerosis.** Ann Rheum Dis, v.51, n.3, p.384-388, 1992.

De NICOLA, L.; BLANTZ, R. C.; GABBAI, F. B. **Nitric oxide and angiotensin II. Glomerular and tubular interaction in the rat.** J Clin Invest, v.89, n.4, p.1248-1256, 1992.

De SANTO, N. G.; ANASTASIO, P.; LOGUERCIO, C. **Glucagon independent renal hyperaemia and hyperfiltration after na oral protein load in Child A liver cirrhosis.** Eur J Clin Invest, v.22, n.1, p.31-37, 1992.

DECKERT, T.; FELDT-RASMUSSEN, B.; BORCH-JOHNSSEN, K.; JENSEN, T.; KOFOED-ENEVOLDSEN, A. **Albuminuria reflects widespread vascular damage. The steno hypothesis.** Diabetologia, v.32, n.4, p.219-226, 1989.

DIMANT, J.; GINZLER, E.; SCHLESINGER, M. **The clinical significance of Raynaud's phenomenon in systemic lupus erythematosus.** Arthritis Rheum, v.22, n.8, p.815-819, 1979.

DURYEE, A. W.; WHRIGHT, I. S. **Study of human capillaries.** Am J Med Sci, v.5, n.185, p.664-673, 1933.

FELDT-RASMUSSEN, B. **Increased transcapillary escape rate of albumin in type 1 ( insulin-dependent ) diabetic patients with microalbuminuria.** Diabetologia, v.29, n.5, p.282-286, 1986.

FLEISCHMAJER, R. **The pathophysiology of scleroderma.** Int J Dermatol, v.16, n.5, p.310-318, 1977.

FRANZECK, U.K.; ISENRING, G.; FREY, G.; BOLLINGER, A. **Video densitometric pattern recognition of Na-fluorescein difusion in nailfold capillary areas of patients with acrocyanosis, primary vasoespastic and secondary Raynaud's phenomenon.** Int Angiol, v.2, n.1, p.143-152, 1983.

FRIEDLANDER, G.; BLANCHET-BENQUE, F.; NITENBERG, A.; LABORIE, C.; ASSAN, R.; AMIEL, C. **Glucagon secretion is essential for aminoacid-induced hyperfiltration in man.** Nephrol Dial Transplant, v.5, n.2, p.110-117, 1990.

GEIRSSON, A. J.; STEINSSON, K.; GUTHMUNDSSON, S.; SIGURTHSSON, V. **Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study.** Ann Rheum Dis, v.53, n.8, p.502-505, 1994.

GILGE, O.; O'LEARY, P. A.; BALDES, E. G. **Capillary microscopy examination in skin disease.** Arch Derm, v.68, n.2, p.136-147, 1953.

GIORDANO, M.; VALENTINI, G.; MIGLIARESI, S. **Different antibody patterns and different prognosis in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis.** J Rheumatol, v.13, n.5, p.911-920, 1986.

GOETZ, R.H. **The pathology of progressive systemic sclerosis ( generalised scleroderma) with special reference to changes in the viscera.** Clin Proc, v.4, n.10, p.337-392, 1945.

GRAF, H.; STUMMVOLL, H.K.; LUGER, A.; PRAGER, R. **Effect of amino acid infusion on glomerular filtration rate.** N Engl J Med, v.308, n.3, p.159-160, 1983.

HARPER, F. E.; MARICQ, H. R.; TURNER, R. E.; LIDMAN, R. W.; LeROY, E. C. **A prospective study of Raynaud phenomenon and early connective tissue disease.** Am J Med, v.72, n.6, p.883-888, 1982.

HENRICHS, K. J.; BERRY, C. L. **Morphometry of intrarenal arteries in progressive sclerosis**. Virchows Arch A Pathol Anat Histol, v.385, n.3, p.351-359, 1980.

HIRSCHBERG, R.; RABB, H.; BERGAMO, R.; KOPPLE, J. D. **The delayed effect of growth hormone on renal function in humans**. Kidney Int, v.35, n.3, p.865-870, 1989.

HOUTMAN, N. M. **Naifold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis**. J Rheumatol, v.27, n.11, p.2722-2723, 2000.

HOUTMAN, P. M.; KALLENBERG, C. G. M.; FIDLER, V.; WOUDA, A.A. **Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon**. J Rheumatol, v.13, n.3, p.556-563, 1986.

HOUTMAN, P. M.; KALLENBERG, C. G. M.; WOUDA, A. A.; THE, T. H. **Decreased nailfold capillary density in Raynaud's phenomenon: a reflection of immunologically mediated local and systemic vascular disease?** Ann Rheum Dis, v.29, n.3, p.603-609, 1985.

JENSEN, T. **Increased plasma concentration of von Willebrand factor in insulin dependent diabetes with incipient nephropathy**. BMJ, v.298, n.6665, p.27-28, 1989.

JONES, M. G.; LEE, K.; SWAMINATHAN, R. **The effect of dietary protein on glomerular filtration rate in normal subjects**. Clin Nephrol, v.27, n.2, p.71-75, 1987.

JOYAL, F.; CHOQUETTE, D.; ROUSSIN, A.; LEVINGTON, C.; SENEAL, J. L.; **Evaluation of the severity of systemic sclerosis by nailfold capillary microscopy in 112 patients**. Angiol, v.43, n.3, p.203-210, 1992.

KABASAKAL, Y.; ELVINS, D. M.; RING, E. F. J.; McHUGH, N. J. **Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls**. Ann Rheum Dis, v.55, n.8, p.507-512, 1996.

KAHALEH, M. B. **Vascular disease in scleroderma. Endothelial T lymphocyte-fibroblast interactions**. Rheum Dis Clin North Am, v.16, n.1, p.53-73, 1990.



KAHAN, A.; DEVAUX, J. Y.; AMOR, B.; MENKES, C. J. ; WEBER, S.; FOULT, J. M.; VENOT, A .; GUERIN,F.; DEGEORGES, M.; ROUCAYROL, J.C. **Pharmacodynamic effect of dipyridamole on thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma.** Ann Rheum Dis, v.45, n.9, p.718-725, 1986.

KAHAN, A.; NITENBERG, A.; FOULT, J. M.; AMOR, B.; MENKES, C. J.; DEVAUX, J.Y.; BLANCHET, F.; PERENNEC, J.; LUTFALLA, G.; ROUCAYROL, J. C. **Decreased coronary reserve in primary scleroderma myocardial disease.** Arthritis Rheum, v.28, n.6, p.637-646, 1985.

KANNEL, W. B.; STAMPFER, M. J.; CASTELLI, W. P.; VERTER, J. **The prognostic significance of proteinuria: the Frammingham study.** Am Heart J, v.108, n.5 , p.1347-1352, 1984.

KING, A. J. **Nitric oxid and the renal hemodynamic response to proteins.** Semin Nephrol, v.15, n.5, p.405-414, 1995.

KINSELLA , M. B.; SMITH, E. A .; MILLER, K. S.; LEROY, E. C.; SILVER, R. M. **Spontaneous production of fibronectin by scleroderma alveolar macrophages .** Arthritis Rheum, v.32, n.5, p.577-583, 1989.

KNOPE, R.F.; CONN, J. W.; FAJANS, S. S.; FLOYD, J. C.; GUNTSCHKE, E. M.; RULL, J. A. **Plasma growth hormone response to intravenous administration of amino-acids.** Am J Endocrinol, v.25, n.1, p.1140-1144, 1965.

KOVALCHIK, M. T.; GUGGENHEIM, S. J.; SILVERMAN, M. H.**The kidney in progressive systemic sclerosis. A prospective study.** Ann Int Med, v.89, n.6, p.881-887, 1978.

KUWANA, M.; KABURAKI, J.; OKANO,Y.; TOJO, T.; HOMMA, M. **Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in japanese patients with systemic sclerosis.** Arthritis Rheum, v.37, n.1, p.75-83, 1994.

LAPENA, D.; RODNAN, G. P. ; CAVALLO, T. **Imunopathology of the renal vascular lesion of progressive systemic sclerosis ( scleroderma).** Am J Pathol, v.91, n.2, p.243-258, 1978.

LEE, K. E.; SUMMERILL, R.A . **Glomerular filtration rate following administration of individual amino acids in conscious dogs.** Q J Exp Physiol, v.67, n.3, p.459-465, 1982.

LEE, P.; LEUNG, F. Y- K.; ALDERICE, C. ARMSTRONG, S. K. **Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessment.** J Rheumatol, v.10, n.6, p.930-938, 1983.

LEFFORD, F.; EDWARDS, J. C. W. **Nailfold capillary microscopy in connective tissue disease: a quantitative morphological analysis.** Ann Rheum Dis, v.45, n.9, p.741-749, 1986.

LEROY, E. C. **Systemic sclerosis a vascular perspective.** Rheum Dis Clin North Am, v.22, n.4, p.675-694, 1996.

LEROY, E. C.; BLACK, C.; FLEISCHMAJER, R.; JABLONSKA, S.; KRIEG, T.; MEDSGER, T. A. Jr.; ROWELL, N.; WOLLHEIM, F. **Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis.** J Rheumatol, v.15, n.2, p. 202-205, 1988.

LEROY, E. C.; DOWNEY, J. A.; CANNON, P. J. **Skin capillary blood flow in scleroderma.** J Clin Invest, v.50, n.4, p.930-939, 1971.

LEVY, M.; STARR, N. L. **The mechanisms of glucagon-induced natriuresis in dogs.** Kiney Int, v.2, n.2, p.76-84, 1972.

LIVI, R.; TEGHINI, L.; PIGNONE, A.; GENERINI, S.; MATUCCI-CERINIC, M.; CAGNONI, M. **Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without clinical signs of kidney involvement.** Ann Rheum Dis, v.61, n.8, p.682-686, 2002.

LOVY, M.; MacCARTER, D.; STEIGERWALD, J. C. **Relationship between nailfold capillary abnormalities and organ involvement in systemic sclerosis.** Arthritis Rheum, v.28, n.5, p.496-501, 1985.

MARICQ, H. R.; DOWNEY, J. A.; LeROY, E. C. **Standstill of nailfold capillary blood flow during cooling in scleroderma and Raynaud's syndrome.** Blood Vessels, v.13, n.6, p.338-349, 1976.

MARICQ, H. R.; HARPER, F. E.; KHAN, M. M.; TAN, E. M.; LeROY, E. C. **Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud's phenomenon and early connective tissue disease.** Clin Exp Rheumatol, v.1, n.3, p.195-205, 1983.

MARICQ, H. R.; LeROY, E. C. **Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy.** Arthritis Rheum, v.16, n.5, p.619-628, 1973.

MARICQ, H. R.; LeROY, E. C.; D'ANGELO, W. A. ; MEDSGER, T. A. Jr.; RODNAN, G. P. ; SHARP, G. C.; WOLFE, J. F. **Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders.** Arthritis Rheum, v.23, n.2, p.183-189, 1980.

MARICQ, H. R.; SPENCER - GREEN, G.; LeROY, E. C.; **Skin capillary abnormalities as indicator of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis.** Am J Med, v.61, n.6, p.862-870, 1976.

MARICQ, H. R.; WEINRICH, M. C.; KEIL, J. E.; SMITH, E. A.; HARPER, F. E.; NUSSBAUM, A. L.; LeROY, E. C.; MCGREGOR, A. R.; DIAT, F.; ROSAL, E. J. **Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina.** Arthritis Rheum, v.32, n.8, p.998-1006, 1989.

MARKS, J.; HOLTI, G. **La fonction rénale chez les malades atteints de sclérose systémique (sclérodermie généralisée).** Ann Dermatol Syphiligr, v.99,n.3,p.281-285, 1972.

MASI, A. T.; RODNAN, G. P.; MEDSGER, T. A.; ALTMAN, R. D.; D'ANGELO, W. A.; FRIES, J. F.; LeROY, E. C.; KIRSNER, A. B.; Mac KENZIE, A. H.; McSHANE, D. J.; MYERS, A. R.; SHARP, G. C. **Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma).** Arthritis Rheum, v.23, n.5, p.581-590, 1980.

MCGILL, N. W.; GOW, P. J. **Nailfold capillaroscopy: a blinded study of its discriminatory value in scleroderma, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis.** Aust N Z J Med , v.16, n.4, p.457-160, 1986.

MEDSGER, T. A. **Epidemiology of systemic sclerosis.** Clin Dermatol, v.12, n.2, p.207-216, 1994.

MEDSGER, T. A.; MASI, A. T. **Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma).** Ann Intern Med, v.74,n.5, p.714-721, 1971.

MOORE, H.C.; SHEEHAN, H.L. **The kidney of scleroderma.** Lancet, v.1, n.68, p.68-70, 1952.

NAVAR, L. G.; BELL, P. D.; BURKE, T. J. **Role of a macula densa feedback mechanism as a mediator of renal autoregulation.** Kidney Int Suppl, v.12, S 157-S 164, 1982.

NIMELSTEIN, S. H.; BRODY, S.; MACSHANE, D. HOLMAN, H. R. **Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients.** Medicine , v.59, n.4, p.239-248, 1980.

NISHIJIMA, C.; SATO, S.; HASEGAWA, M.; NAGAOKA, T.; HIRATA, A .; KOMATSU, K.; TAKEHARA, K. **Renal vascular damage in Japanese patients with systemic sclerosis.** Rheumatology, v.40, n.4, p. 406-409, 2001.

NORTON, W. L.; NARDO, J. M. **Vascular disease in progressive systemic sclerosis ( scleroderma ).** Ann Intern Med, v. 73, n.2, p. 317- 324 , 1970.

OKAMURA, T.; MIYAZAKI, M.; TODA, N. **Responses of isolated dog blood vessels to glucagon.** Eur J Pharmacol, v.125, n.3, p. 395-401, 1986.

PARDO, V.; FISHER, E.R. ; PEREZ-STABLE, E. ; RODNAN, G. P. **Ultrastructural studies in hypertension. II. Renal vascular changes in progressive systemic sclerosis.** Lab Invest, v.15, n.9, p.1434-1441, 1966.

PEDERSEN, L. M.; NORDIN, H.; SVENSSON, B.; BLIDDAL, H. **Microalbuminuria in patients with rheumatoid arthritis.** Ann Rheum Dis, v.54, n.3, p.189-192, 1995.

PORTA, M.; TOWNSEND, C.; CLOVER, G. M.; NANSON, M.; ALDERSON, A. R.; McCRAW, A.; KOHNER, E. M. **Evidence for functional endothelial cell damage in early diabetic retinopathy.** Diabetologia, v.20, n.6, p.597-601, 1981.

PREMEN, A . J.; POWELL, D. A .; CARROLL, R. G.; DOBBINS, D. E. **Renal vascular response to amino acids: effect of pancreatectomy .** Am J Physiol, v.258, n. 5pt2, F1154-F1163, 1990.

PREMEN, A. J.; HALL, J.E.; SMITH Jr, M. J. **Postprandial regulation of renal hemodynamics; role of pancreatic glucagon.** Am J Physiol , v.248, n.5pt2, F656-F662, 1985.

RIVOLTA, R.; MASCAGNI, B.; BERRUTI, V.; QUARTO DI PALO, F.; ELLI, A.; SCORZA, R.; CASTAGNONE, D. **Renal vascular damage in systemic sclerosis**

**patients without clinical evidence of nephropathy.** Arthritis Rheum, v.39, n.6, p.1030-1034, 1996.

RODNAN, G. P.; BENEDEK, T. G. **An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (difuse scleroderma).** Ann Intern Med, v.57, n.2, p.305-319, 1962.

RODNAN, G. P.; SCHREINER, G. E.; BLACK, R. L. **Renal involvement in progressive systemic sclerosis ( generalized scleroderma ).** Am J Med, v.23, n.445, p.445-461, 1957.

RODNAN, G. P.; LIPINSKI, E.; LUKSICK, J. **Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma.** Arthritis Rheum, v.22, n.1, p.130-140, 1979.

ROUMM, A. D. ; WHITESIDE, T. L.; MEDSGER , T. A .; RODNAN, G. P. **Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis.Quantification, subtyping and clinical correlations.** Arthritis Rheum, v.27, n.6, p.645-653, 1984.

SCHEJA, A.; AKESSON, A.; NIEWIEROWICZ, I.; WALLIN, L.; WILDT,M.; WOLHEIM, F. A. **Computer based quantitative analysis of capillary abnormalities in systemic sclerosis and its relation to plasma concentration of von Willebrand factor.** Ann Rheum Dis, v.55, n.1, p.52-56, 1996.

SCHEJA, A.; ESKILSSON, J.; AKESSON, A.; WOLHEIM, F. A. **Inverse relation between plasma concentration of von Willebrand factor and CrEDTA clearance in systemic sclerosis.** J Rheumatol, v.21, n.4, p.639-642, 1994.

SCHNITZLER, L.; BARAN, R.; CIVATTE, J.; SCHUBERT, B.; VERRET, J. L.; HUREZ, D. **Biopsy of the proximal nail fold in collagen diseases.** J Dermatol Surg, v.2, n.4, p.313-315, 1976.

SESSO, R.; NETO, J. T. M.; FERRAZ, M. B.; PEREIRA, A. B.; AJZEN, H. **Frequent abnormalities of renal function in patients with rheumatoid arthritis.** Nephron, v.59, n.4, p.677-678, 1991.

SJOGREN, R. W. **Gastrointestinal motility in scleroderma.** Arthritis Rheum, v.37, n.9, p.1265-1282, 1994.

SOKOLOFF, L. **Some aspects of the pathology of collagen diseases.** Bull NY Acad Med, v.32, n.7 , p.760-767, 1952.

SPENCER-GREEN, G. **Outcome in primary Raynaud phenomenon. A meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases.** Arch Intern Med, v.158, n.6, p.595-600, 1998.

STEEN, V. D.; CONTE , C.; MEDSGER, T. A. **Twenty-year incidence survey of systemic sclerosis (scleroderma).** Arthritis Rheum, v.31, s.57, 1988 (abstract).

STEEN, V. D.; MEDSEGR, T. A.; OSIAL, T. A.; ZIEGLER, G. L.; SHAPIRO, A. P.; RODNAN, G. P. **Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis.** Am J Med, v.76, n.5, p.779-786, 1984.

STEEN, V. D.; MEDSGER, T. A. **Epidemiology and natural history of systemic sclerosis.** Rheum Dis Clin North Am, v.16, n.1, p.1-11, 1990.

SUAREZ, S. P.; MENDOZA, A. Z.; SANZ, C. M.; PALACIOS, F. G.; CYWINER-COLENZER, C. **Estudio de la histología renal en enfermos com esclerodermia, normotensos y com función normal.** Rev Clin Esp, v.136, n.3, p.207-211, 1975.

TAN, E. M.; RODNAN, G. P.; GARCIA, I.; MOROY, Y.; FRITZLER, M. J.; PEEBLES, C. **Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody and its relationship to CREST syndrome.** Arthritis Rheum, v.23, n.6, p. 617-625, 1980.

TER WEE, P. M.; ROSMAN, J. B.; VAN DER GEEST, S.; DONKER, A. J. M. **Renal hemodynamics during separete and combined infusion of aminoacids and dopamine.** Kidney Int, v.29, n.4, p.870-874, 1986.

TERAI, C.; NOJIMA, K.; TAKANO, K.; YAMADA, A .; TAKAKU, F. **Determination of urinary albumin excretion by radioimunoassy in patients with subclinical lupus nephritis.** Clin Nephrol, v.27, n.2, p.79-83, 1987.

THOMAS, D. M.; COLES, G. A.; WILLIAMS, J. D. **What does the renal reserve mean?** Kidney Int, v.45, n.2, p.411-416, 1994.

THOMPSON, R. P.; HARPER, F. E.; MAIZE, J. C.; AINSWORTH, S. K.; Le ROY, E. C.; MARICQ, H. R. **Nailfold biopsy in scleroderma and related disorders.**

**Correlation of histologic, capillaroscopic, and clinical data.** Arthritis Rheum, v.27, n.1, p.97-103, 1984.

TOOP, M. J.; DALLINGER, K. J.; JENNINGS, P. E.; BARNETT, A. H. Angiotensin-converting enzyme ( ACE ): **relationship to insulin-dependent diabetes and microangiopathy.** Diabet Med, v.3, n.5, p.455-457, 1986.

TROSTLE, D. C.; BEDETTI, C. D.; STEEN, V. D.; AL-SABAGH, M. R.; ZEE, B.; MEDSEGR, T. A. **Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case-control autopsy study.** Arthritis Rheum, v.31, n.3, p.393-400, 1988.

TUFANELLI, D. L.; WINKELMAN, R. K. **Systemic scleroderma: a clinical study of 727 cases.** Arch Dermatol, v.84, n.3, p.359-371, 1961.

UITTO, J.; BAUER, E. A. ; EISEN, A. Z. **Scleroderma: increased biosynthesis of triple helical type 1 and type 3 procollagens associated with unaltered expression of collagenase by skin fibroblasts in culture.** J Clin Invest, v.64, n.4, p.921-930, 1979.

URAI, L.; MUNKÁCSI, I.; SZINAY, G. **New data on the pathology of " true scleroderma kidney " .** Brit Med J, v.11, n.5227, p.713, 1961.

URAI, L.; NAGY, Z.; SZINAY, G.; WILTNER, W. **Renal function in scleroderma.** Brit Med J, v.22, n.14, p.1264-1266, 1958.

VANRENTERGHEM, Y. F.; VERBERCKMOES, R. K.; ROELS, L. M.; MICHELSEN, P. J. **Role of prostaglandins in protein induced glomerular hyperfiltration in normal humans.** Am J Physiol, v. 254, n.4 Pt 2, F463-F469, 1988.

VAYSSARAIT, M.; FIESSINGER, J. N.; PRIOLLET, P. O. ; GOLDBERG, J.; HOUSSET, E. **Value of capillaroscopy for the diagnosis of generalized scleroderma.** Ver Med Interne, v.2, n.3, p.333-340, 1981.

VIBERTI, G. C.; HILL, R. D.; JARRET, R. J.; ARGYROPOULOS, A. ; AHMUD, U.; KEEN, H. **Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus.** Lancet, v.1, n.8287, p.1430-1432, 1982.

VIDT, D. G.; ROBERTSON, A. L.; DEODHAR, S. D. **Renal changes in progressive systemic sclerosis. Report of five cases.** Cleve Clin Q, v.38, n.4, p.141-152, 1971.

VON BIERBRAUER, A.; BARTH, P.; WILLERT, J.; BAERWALD, C.; MENNEL, H.D.; SCHMIDT, J. A. **Electron microscopy and capillaroscopically guided nailfold biopsy in connective tissue disease: detection of ultrastructural changes of the microcirculatory vessels.** British J Rheumatol, v.37, n.12, p.1272-1278, 1998.

VRACKO, R.; BENDITT, E. P. **Basal lamina: the scaffold for orderly cell replacement.** J Cell Biol, v.55, n.2, p.406-419, 1972.

WIJK, A. **Delineation of a standard procedure for indirect immunofluorescence detection of ANCA.** APMIS , v.97, suppl.6 , p.12-13, 1989.

WOODS, L. L. **Intrarenal mechanism of renal reserve.** Semin Nephrol, v.15, n.5, p.386-395, 1995.

WOODS, L. L.; MIZELLE, H. L.; MONTANI, J. P.; HALL, J. E. **Mechanisms controlling renal hemodynamics and electrolyte excretion during amino acids.** Am J Physiol, v.251, n.( 2 Pt 2 ), F303-F312, 1986.

YAMADA, A .; MIYAKAWA, Y.; SHIBATA, S.; KOSAKA, K. **Radioimmunoassay of urine albumin in subclinical lupus nephritis.** N Engl J Med, v.303, n.11, p.643, 1980.

YOUNG, R. H.; MARK, G. J. **Pulmonary vascular changes in scleroderma.** Am J Med, v.64, n.6, p.998-1004, 1978.

ZAWADA, E. T.; CLEMENTS P. J.; FURST, D. E.; BLOOMER H. A.; PAULUS, H. E.; MAXWELL, M. H. **Clinical course of patients with scleroderma renal crisis treated with captopril.** Nephron, v.27, n.2, p.74-78, 1981.

ZENG, X.; CHEN, J.; DONG, Y. **Clinicopathological study of renal involvement in patients with systemic sclerosis.** Chin Med J, v.111, n.3, p.224-227, 1998.

ZWEIFLER, A. J.;TRINKHAUS, P. **Occlusive digital artery disease in patients with Raynaud's phenomenon .** Am J Med, v.77, n.6, p.995- 1001, 1986.



## APÊNDICES

## APÊNDICE 1

### **TERMO DE CONSENTIMENTO DO ESTUDO DO RIM NA ESCLEROSE SISTÊMICA**

Eu,....., portador(a) de Esclerose Sistêmica Progressiva, RG....., em acompanhamento ambulatorial no Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, por livre e espontânea vontade, após devidamente esclarecido(a) pela equipe médica sobre os procedimentos a serem realizados para fins de estudo científico sobre as manifestações renais desta doença, venho por intermédio desta autorizar minha participação neste estudo.

## APÊNDICE 2

Ambulatório de Esclerose Sistêmica – Serviço de Reumatologia

Registro: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Idade : \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Cor: branco ( )1 MC ( )2 ME ( )3 MM ( ) asiático ( )4 negro ( )5

Sexo: masc ( )1      fem( )2

Endereço: \_\_\_\_\_ tel: \_\_\_\_\_

Forma clínica: difusa( )1 limitada( )2

Fenômeno de Raynaud: sim( )1 não( )2

Tempo de doença:\_\_\_\_\_ Tempo de diagnóstico:\_\_\_\_\_

### Avaliação Clínica:

[illegible]

HMP: \_\_\_\_\_

HMF: \_\_\_\_\_

CHV:

---

Drogas em uso:

Prednisona: sim( )1 não( )2 dose:\_\_\_\_\_

AINH: sim( )1 não( )2 dose: \_\_\_\_\_

Ciclofosfamida: sim( )1 não( )2 dose:

Nifedipina: sim( )1 não( )2 dose:

Colchicina: sim( ) não( )2 dose:

## Outras

## Reabsorção de polpas digitais

	1	2	3	4	5
Mão direita					
Mão esquerda					

Disfagia: sim( )1 não( )2  
 Dor epigátrica: sim( )1 não( )2  
 Constipação: sim( )1 não( )2  
 Tosse: sim( )1 não( )2  
 Dispneia: sim( )1 não( )2  
 Artralgia: sim( )1 não( )2  
 Microstomia: sim( ) não( )  
 Telangiectasias: sim( )1 não( )2  
 Calcinose: sim( )1 não( )2  
 Esclerodactilia: sim( )1 não( )2

Exame físico: FC:        TA:

Ausculta

cardiopulmonar: \_\_\_\_\_

Abdome: \_\_\_\_\_

Pele: \_\_\_\_\_

Exames complementares:

Radiografia de tórax: (   /   /   )

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Tac de tórax☹ (   /   /   )

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Espirometria(   /   /   )

Capacidade vital forçada < 80% sim( )1 não( )2

Capacidade de difusão de Co < 80% do valor esperado sim( )1 não( )2

Relação VEF1/CVF: \_\_\_\_\_

Esofagograma: (   /   /   )

1. Dimotilidade: sim( )1 não( )2

Ecocardiografia: (   /   /   )

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Bioquímica: (   /   /   )

Variável	Soro	Urina
Creatinina		
Úreia		
Sódio		
Potássio		
Microalbuminúria		

Autoanticorpos: (     /     /     )

Variável	Título	Padrão
FAN		
Anticentrômero		
ScL-70		
ANCAc		

Hemograma: (     /     /     )

Hemoglobina	
Hematócrito	
Leucócitos/bast	

Análise: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Plano: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

## APÊNDICE 3

Hospital de clínicas

Serviço de reumatologia

## Ficha de capilaroscopia periungueal

Nome:	idade:	registro:
hd:	raça:	
data:	fone	
endereço:		

mão esquerda

mão direita

	5	4	3	2	1	////////	1	2	3	4	5
edema periungueal						//////// ////////					
ferimento						////////					

observações microscópicas:

	5	4	3	2	1	////////	1	2	3	4	5
hemorragia						//////// ////////					
visibilidade plexo						//////// /					

fileiras terminais de capilares:

	5	4	3	2	1	///////	1	2	3	4	5
alças/mm						///////					
enovelados						/////////					
arbustos						//////					
ectasiados						/////////					
mega capilares						/////////					
bizarros						/////////					
grau de deleção						/////////					
cor do fundo											
visibilidade geral											
padrão											
observações:											
conclusão:											

## **ANEXOS**

## **ANEXO 1**

### **CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DA ESCLEROSE SISTÊMICA PROGRESSIVA**

#### **Critério maior:**

Presença de esclerose de pele definida como espessamento de pele proximal a articulações metacarpofalangeana e metatarsofalangeana

#### **Critérios menores:**

Esclerodactilia (esclerose de pele distal a articulação metacarpofalangeana); perda da gordura subcutânea nas polpas digitais; alterações pulmonares intersticiais nas radiografias simples de tórax.

Pacientes exibindo o critério maior ou dois menores são considerados como tendo esclerose sistêmica progressiva.